

THESIS

WURZBURG

1965

Aus der Orthopädischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. A. Rütt

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN KOHLEHYDRATSTOFF-
WECHSEL DER PROGRESSIVEN MUSKELDYSTROPHIE
(REZESSIV X-CHROMOSOMAL ERBLICHER
BECKENGÜRTELTYP DUCHENNE's)

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich { Paulmann
aus Königsberg/Preußen

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Würzburg 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0138

Aus der Orthopädischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. A. Rütt

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN KOHLEHYDRATSTOFF-
WECHSEL DER PROGRESSIVEN MUSKELDYSTROPHIE
(REZESSIV X-CHROMOSOMAL ERBLICHER
BECKENGÜRTELTYP DUCHENNE's)

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Paulmann
aus Königsberg/Preußen

Würzburg 1965

Referent: Prof. Dr. A. Rütt

Tag der Promotion: 6. 12. 66

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	Der Zweck der Untersuchungen	1
B.	Untersuchungsgut	4
	I. Patienten mit Muskeldystrophie	4
	II. Gesunde Vergleichspersonen	6
C.	Methodik	7
	I. Allgemeine Versuchsbedingungen	7
	II. Dosierung	8
	III. Intravenöse Glucosebelastung	8
	IV. Intravenöse Insulinbelastung Insulin-Dosiswirkungskurven	9
	V. Intravenöse Glucose-Insulin-Belastung	11
	VI. Intravenöser Tolbutamid-Test	12
	VII. Intravenöse Glucose-Tolbutamid-Belastung	12
	VIII. Technik der Blutentnahme	13
	IX. Blutzuckerbestimmungen	13
	X. Statistische Methodik	15
D.	Ergebnisse	16
	I. Glucosetoleranztest	16
	II. Insulinbelastungen Insulin-Dosiswirkungskurven	20
	III. Glucose-Insulin-Belastung	34
	IV. Tolbutamidtest	34
	V. Glucose-Tolbutamid-Belastung	35

	Seite
E. Diskussion	41
I. Regulation des Kohlehydratstoffwechsels	41
II. Spezielle Wirkungen des Insulins, besonders auf die Muskelzelle	43
III. Die pharmakologische Wirkung der Tolbutamide ..	46
IV. Glucosetoleranztest	47
V. Insulinbelastungen	50
VI. Glucose-Insulin-Belastungen	53
VII. Tolbutamidbelastung	54
VIII. Glucose-Tolbutamid-Test	56
IX. Zusammenfassung der Diskussion	57
X. Therapeutischer Hinweis auf Insulin-Behandlung der progressiven Muskeldystrophie	57
F. Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis	I - IX

A.

ZWECK DER UNTERSUCHUNGEN

Weitgehend unbekannt sind heute noch die Ätiologie der progressiven Muskeldystrophie (PMD) sowie eine kausale Therapie dieser Erkrankung. In steigendem Maße sind diese Themen aber in den letzten Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Erörterung gewesen. Es konnten insbesondere weitere Erkenntnisse über den Erbgang und die Häufigkeit dieser Erkrankung durch Untersuchungen von AEBI, ROSSI et al. in der Schweiz gewonnen werden. Seit den Untersuchungen von DREYFUS und SCHAPIRA, welche als erste auf die Veränderungen der Serumfermente bei PMD hinwiesen, ist die biochemische Forschung auf diesem Sektor in neue Bahnen gelenkt worden. Während noch vor wenigen Jahren die Störung des Kreatinstoffwechsels bei der PMD als Schlüssel zur Ätiologie und Therapie der Erkrankung galt, konnte man nun annehmen, daß eine genetisch bedingte Fermentaberration ursächlich an der Entstehung der Myopathie beteiligt sei;

Eine kaum mehr überschaubare Fülle von Einzeluntersuchungen über pathologische Stoffwechselvorgänge bei der Erkrankung wurden angestellt (Übersicht bei BOURNE und GOLARZ), wobei insbesondere systematische Untersuchungen des intrazellulären Fermentmusters (LAUDAHN) hoffen ließen, den "Block" im Stoffwechsel aufzufinden. Leider waren alle Bemühungen nicht von dem erhofften Erfolg begleitet. Sie führten allerdings zu der Hypothese, daß sowohl bei der PMD des Menschen als auch der Maus die Serumfermentveränderungen auf einem Ferment-Efflux aus der dystrophen Muskelzelle beruhen und daß die Verschiebungen des intrazellulären Fermentmusters sekundär durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembran bedingt sind.

Durch BLIETZ wurde dieser Gedanke weiter verfolgt und vor allem auf die Substratpassage vom Extrazellulärraum in das Zellinnere ausgedehnt. Er postulierte zunächst eine Influxstörung, die zu sekundären degenerativen Vorgängen im Zellinneren führe. Diese Störung sei bedingt durch eine erbliche Funktionsstörung der Muskelzellmembran. Unter Berücksichtigung der LEVINE'schen Permeationstheorie des Insulins machte BLIETZ erstmals eine Störung der Substrataufnahme der Muskelzelle bei PMD wahrscheinlich. Er konnte zeigen, daß die Wirkung des Insulins bei dieser Myopathie herabgesetzt ist. Er sah somit eine Möglichkeit, die Störung des Stoffwechsels an dieser bisher unerkannten Stelle zu lokalisieren, wobei es sich also weniger um eine intrazelluläre Störung des Enzymmusters der Muskelzelle handelt als um eine Insuffizienz der Transportmechanismen der Membran, welche zu einer gestörten Energiedynamik der Zelle führt.

Auf dieser Konzeption entwickelte BLIETZ eine Therapie der PMD mit Glucose-Insulin-Infusionen, mit der er bei den zunächst behandelten desolaten Fällen nicht nur die Progression der Erkrankung verhinderte, sondern auch deutliche Remissionen in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren erzielte.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden angestellt, um die bei PMD an Einzelfällen beobachtete Veränderung der Dosis-Wirkungskurven des Insulins statistisch zu sichern und die Grundlagen der Insulintherapie zu vertiefen. Gleichzeitig galten die Untersuchungen der Frage, ob mit einfachen klinischen Untersuchungsmethoden die Ursachen dieser verminderten Insulinwirkung auffindbar sind, ob weitere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels gefunden werden können und ob diese Störungen in allen Stadien der Erkrankung - also auch in den Anfangsstadien - zu beobachten sind. Schließlich sollte im Rahmen der Untersuchungen versucht werden, einen experimentellen Hinweis darauf zu erhalten, ob eine Insulintherapie die beobachteten pathologischen Veränderungen im Glucosestoffwechsel zu normalisieren vermag. Es wurde versucht,

diese Fragen mit den jeder Klinik zugänglichen einfachen Untersuchungs- und Bestimmungsmethoden zu klären, nämlich durch intravenöse Glucose-, Insulin- und Tolbutamid-Belastungen mit den dazu erforderlichen Blutzuckerbestimmungen.

B.

UNTERSUCHUNGSGUT

I. PATIENTEN MIT MUSKELDYSTROPHIE

Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden an zehn Kindern und Jugendlichen mit progressiver Muskeldystrophie durchgeführt; bei neun Patienten lag ein rezessiv X-chromosomal erblicher Beckengürteltyp DUCHENNE's vor, bei einem Mädchen bestand ein rezessiv autosomal erblicher Beckengürteltyp. Die Diagnosen konnten auf Grund der Familienanamnese, des klinischen Bildes, der Verlaufsbeobachtung, der Muskelbiopsie und der Fermentuntersuchungen einwandfrei gestellt werden.

Aus später genannten Gründen schien es wesentlich, das Stadium der Progression zum Zeitpunkt der Untersuchungen festzuhalten. Um den Verlauf und das Fortschreiten der Muskeldystrophie zu charakterisieren und einigermaßen objektiv zu sichern, eignet sich die Stadieneinteilung nach THOMSEN und VIGNOS in 11 Grade:

Grad	klinische Charakterisierung
0	Klinisch gesund, erhöhte Kreatinphosphokinase.
1	Leichte Muskelschwäche; verzögertes Laufenlernen, Tendenz zum Stolpern und Fallen; kann nicht springen, schlechte Koordination der Bewegungen.
2	Auffallende Anomalie der Haltung und des Ganges; Gehen und Treppensteigen sind ohne Hilfe möglich.
3	Gehen möglich, Treppensteigen aber nur mit Hilfe des Geländers.
4	Gehen möglich; benötigt zum Ersteigen von acht Stufen einer Standardtreppe mit Hilfe des Geländers mehr als 25 Sekunden.
5	Gehen möglich, Treppensteigen unmöglich.
6	Gehen möglich, Treppensteigen und Aufstehen von einem Stuhl unmöglich.

Grad	klinische Charakterisierung
7	Gehen nur mit Unterstützung der Arme möglich.
8	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; kann den Fahrstuhl bewegen und im Fahrstuhl oder im Bett die Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe ausführen.
9	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht, ist aber unfähig, im Bett oder Fahrstuhl die Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe auszuüben.
10	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht, ist aber unfähig, im Bett oder Fahrstuhl minimale Verrichtungen des täglichen Lebens auszuführen.
11	Im Bett; kann Verrichtungen des täglichen Lebens nicht ohne Hilfe ausüben; Sitzen unmöglich.

Teilt man die untersuchten Patienten nach diesem Schema auf, so ergibt sich folgendes Bild:

TABELLE I

Pat. Nr.	Namens-initialen	Geb. Datum	Alter J. / Mon.	Grad der Progression	Muskel-Status +)
I	M. L.	13. 8. 60	4; 10	1	247 P.
II	A. K.	24. 8. 56	8; 10	2	234 P.
III	J. L.	30. 7. 59	5; 11	3	230 P.
IV	N. L.	5. 3. 57	8; 4	6	205 P.
V	K. V.	16. 8. 53	11; 10	7	217 P.
VI	H. L.	3. 4. 50	15; 3	8	122 P.
VII	W. M.	3. 2. 51	14; 5	8	188 P.
VIII	D. P.	5. 10. 55	9; 9	8	202 P.
IX	T. G.	19. 2. 51	14; 4	9	169 P.
X	J. F.	21. 5. 50	15; 1	10	110 P.
Durchschnittswerte:			10; 10	6	192 P.

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, daß die Hälfte der untersuchten Patienten noch gehfähig war und praktisch alle Stadien der Erkrankung in die Untersuchung einbezogen werden konnten. Die Diskrepanz zwischen der Gradeinteilung nach THOMSEN und VIGNOS und dem Muskelstatus (z.B. bei Pat. VI) ergeben sich daraus, daß beim Muskelstatus die Funktion eines etwa für die Gehfähigkeit so wichtigen Muskels wie des M. quadriceps femoris mit ebenso viel Punkten bewertet wird wie die Funktion eines Daumenmuskels, während die Gradeinteilung nach dem klinischen Gesamtbild die Gehfähigkeit als wesentlichen Gradmesser ansieht.

II. GESUNDE VERGLEICHSPERSONEN

Die Vergleichsuntersuchungen wurden an zehn stoffwechselgesunden, nicht bettlägerigen Kindern und Jugendlichen durchgeführt, die etwa zur Behandlung einer Skoliose etc. hospitalisiert waren. Dabei wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß nicht nur das Durchschnittsalter mit dem der untersuchten Myopathen (11;0 J. bei Gesunden, 10;10 J. bei Muskeldystrophie) sondern auch das Altersspektrum des jeweiligen Kollektivs übereinstimmte. Aus später zu nennenden Gründen wurden stark adipöse, cerebral geschädigte und an entzündlichen Prozessen leidende Personen ausgeschlossen.

4)

Anmerkung zu Tabelle I:

Bei dem Muskelstatus (Einzelheiten siehe bei DANIELS, WILLIAMS und Mitarb.) wird die Funktion einzelner Muskeln mit Punkten von 0 (= Paralyse) bis 5 (= grobe Kraft vollständig erhalten) bewertet und die Einzelpunktzahl addiert (maximal 285 Punkte).

C.

METHODIK

I. ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN

Um die Untersuchungen unter möglichst gleichen Bedingungen durchführen zu können und störende Nebenfaktoren weitgehend auszuschalten, wurden alle Experimente unter folgenden Grundbedingungen ausgeführt:

1. Die Patienten waren nüchtern. Da die Dauer der Nahrungskarenz das Ergebnis einer Blutzuckerbelastung beeinflusst (HAAS), wurde streng eine 14-stündige Nahrungskarenz eingehalten.
2. Die Patienten blieben bis zur Untersuchung im Bett. Mindestens eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde eine strenge Bettruhe eingehalten mit größtmöglicher Bewegungsarmut.
3. Während der Versuche war jede körperliche Bewegung untersagt, es durfte nicht gesprochen werden.
4. Besonders bei jüngeren Probanden wurde vor und während des Versuchs jede Aufregung vermieden. Bei ängstlichen Kindern wurden notfalls mehrere Vorversuche durchgeführt, um sie an den Untersuchungsgang zu gewöhnen und die psychische Erregung auf ein Minimum zu senken.
5. Die Untersuchungen wurden in 48-stündigen Abständen durchgeführt; vor und nach jeder Belastung mit Sulfonylharnstoffen wurde eine mindestens viertägige Versuchspause eingelegt.
6. Alle Patienten erhielten normale Krankenhauskost.

II. DOSIERUNG

Alle weiter unten angegebenen Einzeldosierungen wurden auf das Kilogramm Körpergewicht bezogen. Eine Dosierung nach der Körperoberfläche wurde nicht durchgeführt, da besonders in fortgeschrittenen Stadien der Muskeldystrophie die für den klinischen Gebrauch aufgestellten Gewichts-Länge-Oberfläche-Beziehungen nicht gültig sind. Hierauf haben besonders DANOWSKI und Mitarb. (1956) im Rahmen von Grundumsatzbestimmungen bei progressiver Muskeldystrophie hingewiesen.

III. INTRAVENÖSE GLUCOSEBELASTUNG

Um Störungen durch eine unterschiedliche intestinale Glucoseabsorption auszuschalten, wurde der intravenöse Glucosetoleranztest nach der von CONARD beschriebenen Methode ausgeführt.

Hierbei werden 0,33 g Glukose/kg Körpergewicht als 40%ige Lösung innerhalb von 2 Minuten in eine Kubitalvene injiziert.

Vom Ende der Injektion an wird der Blutzucker in zehnminütigen Abständen bestimmt, um zu beobachten, wie schnell die iatrogene Hyperglykämie zur Norm zurückkehrt. Abb. 3 zeigt den Verlauf solcher Hyperglykämiekurven, wenn man die einzelnen Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Zeit grafisch darstellt.

Nach CONARD folgt jede so erhaltene Hyperglykämiekurve von der 10. bis zur 60. Minute post injectionem einer Exponentialfunktion, und zwar der Funktion: $C = A \cdot e^{-Kt}$. (C=Blutzucker zur Zeit t, A=theoretischer Blutzucker zur Zeit t=0, e=Basis der natürlichen Logarithmen, K=Steigerungsfaktor der Geraden). Trägt man nämlich die alle 10 Minuten bestimmten Blutzuckerwerte in ein Koordinatensystem ein, dessen Abszisse wie in Abb. 3 die Zeit, dessen Ordinate jedoch nicht den absoluten Blutzuckerwert, sondern dessen Logarithmus darstellt, so erhält man eine Gerade (siehe Abb. 1).

Je schneller nun der Blutzucker nach der Glucoseapplikation absinkt, desto steiler wird die bei semilogarithmischer Darstellung gewonnene Gerade abfallen, d.h. die Steigung der Geraden ist ein Maß für die Fähigkeit des Organismus, ihm zugeführte Glukose zu assimilieren. Der Steigerungsfaktor der Geraden wird von CONARD als Glucoseassimilationskoeffizient K_G bezeichnet, mit dem sich die Glucosetoleranz des Menschen in einer Zahl ausdrücken läßt.

Nach der hier nicht weiter abzuleitenden Formel

$$K = \frac{\log C_1 - \log 100}{10}$$

kann man in der Praxis sehr leicht unter Verwendung semilogarithmischen Papiers (Ordinate: log Glucose in mg%, Abszisse: t in Minuten) den K_G -Wert grafisch ermitteln. Man geht dabei so vor (siehe Abb. 2):

Man trägt zunächst die erhaltenen Blutzuckerergebnisse ein und verbindet die einzelnen Punkte, die auf einer Geraden liegen. Dann sucht man den Zeitpunkt T_1 auf, an dem der Blutzucker 100 mg% betrug, dort wo die Gerade die Ordinate 100 mg% kreuzt. Dann sucht man den Blutzuckerwert C_1 auf, der 23 Minuten vor der Zeit T_1 bestanden hat. (Der Wert 23 Minuten wird deshalb gewählt, weil in der Grafik der dekadische Logarithmus angewandt wird, während auf Grund der oben angegebenen Exponentialfunktion der natürliche Logarithmus anzuwenden wäre; der Umrechnungsfaktor zwischen den verschiedenen Logarithmen beträgt 2,3).

In einer Logarithmentafel sucht man den Logarithmus des gefundenen Wertes C_1 nach, subtrahiert von ihm den log 100, also 2 und dividiert durch 10, wodurch man den Koeffizienten erhält. In der Praxis wurde der einfacheren Schreibweise wegen das Komma um zwei Stellen nach rechts gerückt, so daß bei allen für K_G angegebenen Werten 10^{-2} zu ergänzen wäre.

IV. INTRAVENÖSE INSULINBELASTUNG INSULINDOSISWIRKUNGSKURVEN

In zweitägigen Abständen wurden den Probanden jeweils 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,1, 0,2 und 0,3 Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht rasch in eine Kubitalvene injiziert. Vorher wurde zweimal Kapillarblut aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers entnommen. Genau 10, 15, 20, 25, 30, 35 und 60 Minuten post injectionem wurden erneut Blutzuckerbestimmungen ausgeführt. Die Belastungen wurden mit dem aus Schweinepankreas gewonnenen Altinsulin NOVO ACTRAPID ^(R) +) durchgeführt,

+) Der Fa. NOVO, Mainz wird für die Bereitstellung des Insulins verbindlich gedankt.

das zur besseren Dosierung kleiner Mengen teils von der Herstellerfirma in stabiler Verdünnung von 1 i.E./ml Lösung zur Verfügung gestellt wurde, teils im Kliniklabor mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 i.E./ml Lösung verdünnt wurde.

Der auf die Insulinapplikation eintretende Blutzuckerabfall sollte eine Aussage über die Glucoseassimilation des Probanden unter Insulingabe gestatten. Hierzu wurde von BLIETZ eine bisher unveröffentlichte Methode entwickelt, die im folgenden erläutert werden soll.

Die Glukose findet sich in bestimmter Konzentration - meßbar am Blutzuckerspiegel - im Extracellulärraum des Menschen und wird unter Insulineinwirkung in den Intracellulärraum besonders peripherer Gewebe eingeschleust. Auf Einzelheiten dieses Vorganges wird auf Seite 42 ausführlich eingegangen.

Dieser extracelluläre Glukoseverteilungsraum ist individuell verschieden groß, beträgt jedoch nach den Untersuchungen von JACOBS und Mitarb. mittels radioaktiver Glukose beim Menschen durchschnittlich 25 % des Körpergewichtes. Dieser Durchschnittswert wurde den eigenen Berechnungen zugrunde gelegt, da eine Bestimmung des Glukoseverteilungsraumes bei den einzelnen Probanden mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht durchgeführt werden konnte. Die Annahme eines einheitlichen Verteilungsraumes dürfte jedoch bei beiden Versuchskollektiven einen ungefähr gleichen, d.h. zu vernachlässigenden Fehler bedingen.

Je mehr Glukose unter Insulinwirkung in den Intracellulärraum transferiert wird, desto stärker sinkt folglich der Glukosespiegel im extracellulären Verteilungsraum ab. Daher läßt sich aus dem gemessenen maximalen Blutzuckerabfall die Glukosemenge Z (in Gramm), die durch Insulingabe in den Intracellulärraum eingeschleust wird, wie folgt berechnen:

$$\text{Glukosemenge Z} = \text{Blutzuckerabfall} \cdot 10 \cdot \frac{\quad}{1000} \cdot \frac{25}{100} \cdot \text{Körpergewicht}$$

(in mg%)

(Einführung des Faktors 10, da die Blutzuckerwerte auf 100 ml = 1/10 Kilogramm bezogen sind, des Faktors 1/1000 zur Umrechnung von mg auf g, des Faktors 25/100, da der Glucoseverteilungsraum 25 % des Körpergewichtes beträgt.)

Daraus folgt:

$$\text{Assimilierte Glucosemenge } Z = \frac{\text{Blutzuckerabfall} \cdot 25 \cdot \text{Körpergew.}}{1000}$$

Bezieht man nun die assimilierte Glucosemenge auf die Insulindosis, um Dosiswirkungskurven des Insulins aufstellen zu können, so beträgt die

$$\text{Glucoseassimilation } X = \frac{\text{Blutzuckerabfall} \cdot 25}{1000 \cdot \text{Insulindosis (in E/kg KG)}}$$

Die so aus den Versuchsergebnissen errechneten einzelnen Glucoseassimilationswerte X wurden auf einfachem und auf logarithmischem Millimeterpapier in Abhängigkeit von der Insulindosis grafisch dargestellt und die so gewonnenen Insulin-Dosiswirkungskurven für das gesunde und das myopathische Kollektiv mathematisch gefaßt. (Abb. 6 u. 7).

V. KOMBINIERTE INTRAVENÖSE GLUCOSE- UND INSULINBELASTUNG

Nach dem Dosierungsvorschlag von DANOWSKI und Mitarb. (1956) wurden innerhalb von 2 Minuten 0,5 g Glukose pro kg Körpergewicht in 40%iger Lösung sowie 0,1 E Insulin/kg KG in eine Kubitalvene injiziert nach vorheriger Bestimmung des Nüchternblutzuckers. Genau 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten nach Beendigung der Injektion wurde erneut Kapillarblut zur Blutzuckerbestimmung entnommen.

Die erhaltenen Blutzuckerwerte wurden in Abhängigkeit von der Zeit auf Millimeterpapier grafisch dargestellt, wobei der Nüchternwert als Bezugsgröße gleich Null gesetzt und der Anstieg bzw. Abfall gegenüber diesem Wert angegeben wurde.

Durch semilogarithmische Darstellung der absoluten Blutzuckerwerte in der oben ausführlich beschriebenen CONARD'schen Weise ergab sich jeweils eine Gerade, deren Steigerungsfaktor K wiederum ein Maß für die Glukoseassimilationsfähigkeit des Organismus bei gleichzeitiger Insulingabe ist, und der als Glucoseassimilationskoeffizient K_{GI} bezeichnet wird.

VI. INTRAVENÖSER TOLBUTAMIDTEST

Das Tolbutamid ARTOSIN^(R) +) stand in 5 %iger Lösung in Ampullen zu 20 ml (= 1,0 g Substanz) zur Verfügung. Es wurden nach dem Dosierungsschema von DI GEORGE 20 mg Tolbutamid pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 1,00 g Substanz innerhalb von 2 Minuten gleichmäßig in eine Kubitalvene injiziert.

20, 30, 40, 60 und 120 Minuten nach Beendigung der Injektion wurde Kapillarblut zur Blutzuckerbestimmung entnommen. Der eingetretene Blutzuckerabfall wurde entsprechend internationaler Gepflogenheit (Literatur siehe bei CREUTZFELDT) prozentual vom Ausgangsblutzuckerwert und nicht in absoluten Werten angegeben. Die einzelnen prozentualen Werte wurden anschließend in Abhängigkeit von der Zeit grafisch dargestellt.

VII. KOMBINIERTE INTRAVENÖSE GLUCOSE- UND TOLBUTAMID-BELASTUNG

Das Tolbutamid wurde in der oben angegebenen Dosierung innerhalb 2 Minuten in eine Kubitalvene injiziert, anschließend wurden 0,33 g

+) Der Fa. C.F. BOEHRINGER & SOEHNE, Mannheim wird für die Bereitstellung des ARTOSIN verbindlich gedankt.

Glucose pro kg Körpergewicht in 40 %iger Lösung innerhalb 2 Minuten durch die gleiche Kanüle gegeben. Von einer Mischung des Tolbutamids mit der hypertonen Glucoselösung wurde wegen der Gefahr einer Intimareizung bei intravenöser Tolbutamidgabe (TEUSCHER) zur Vermeidung von Venenschäden abgesehen.

20, 30, 40, 60 und 120 Minuten nach Beendigung der Injektion wurden Blutzuckerbestimmungen durchgeführt. Der jeweils eingetretene Blutzuckeranstieg über bzw. Blutzuckerabfall unter den Ausgangswert wurde zunächst prozentual vom Ausgangswert grafisch in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Um eine Aussage über die Glukoseassimilationsfähigkeit des Körpers unter Tolbutamidgabe zu erhalten, wurden wiederum nach der CONARD'schen Methode die absoluten Blutzuckerwerte semilogarithmisch in Abhängigkeit von der Zeit eingetragen und aus der Steigung der gewonnenen Geraden der Glucoseassimilationskoeffizient K_{GA} berechnet.

VIII. TECHNIK DER BLUTENTNAHME

Die Blutentnahmen zur Blutzuckerbestimmung erfolgten stets aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen. Dabei wurde darauf geachtet, daß das Blut spontan und ohne große Exprimierung gewonnen wurde, da die Lymphe einen geringeren Glukosegehalt aufweist als das Blut. Der Nüchternblutzucker wurde jeweils doppelt bestimmt, alle übrigen Blutzuckerbestimmungen erfolgten einfach.

IX. BLUTZUCKERBESTIMMUNGEN

Um die im Rahmen der beschriebenen Untersuchungen anfallenden mehr als 3.000 Blutzuckerbestimmungen durchführen zu können, bedurfte es einer Methode, die die Möglichkeit großer Serienbestimmungen mit

strenger Spezifität der Bestimmung verband. Hier bot sich besonders die Glucoseoxydase-Methode (BOEHRINGER-TESTKOMBINATION) an, über die zahlreiche Veröffentlichungen vorliegen (SCHMIDT; SÜDHOF; GROSS; OBERDISSE und Mitarb.).

Bei dieser enzymatischen Methode wird spezifisch die Glucose durch das Ferment Glucoseoxydase (GOD) zu Gluconolacton oxydiert, das in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht. Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart von Peroxydase o-Dianisidin unter Bildung eines rotbraunen Farbstoffs, dessen Intensität proportional der Glucosekonzentration ist. Die Extinktion wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 436 m μ bestimmt.

0,1 ml Kapillarblut werden sofort nach der Entnahme in 1 ml Uranylacetat enteiweißt und bei 3.000 Umdrehungen 10 Min. zentrifugiert. Vom Überstand werden 0,2 ml entnommen, mit 5 ml eines täglich neu anzusetzenden Enzym-Farbstoff-Gemisches versetzt und nach 35 Minuten die Extinktion photometrisch gegen einen Leerwert und einen Standard bestimmt.

In umfangreichen Voruntersuchungen wurde sowohl die Spezifität als auch die Genauigkeit der Methode kontrolliert, die die "wahre Glukose" im Blut bestimmt. Der mittlere Fehler bei Parallelbestimmungen von Glucoselösungen bekannter Konzentration lag bei 1,8 %. Für den klinischen Routinebetrieb wird eine Versuchsstreuung von 3 % angegeben (OBERDISSE und Mitarb.). Gegenüber der Hexokinasereaktion, die wohl die genaueste Blutzuckerbestimmungsmethode darstellt, zeigte die GOD-Methode um durchschnittlich 7,5 % höhere Blutzuckerwerte an (OBERDISSE fand eine Differenz von 6 %), während die in der Klinik angewandte FRANK-KIRBERGER-Methode nochmals um 4 % höhere Werte ergab.

Die Blutzuckernüchternwerte betrugen bei den gesunden Probanden (jeweils 10 mal 10 Einzelbestimmungen) durchschnittlich 89 ± 15 mg%, bei den Dystrophikern (ebenfalls 10 mal 10 Einzelbestimmungen) 85 ± 9 mg% (Mittelwerte $\pm$ doppelte Standardabweichung, $\bar{X} \pm 2$ s, "Normalbereich"). Die Blutzuckernüchternwerte beider Kollektive unterscheiden sich also rein zufällig. Faßt man die Einzelgruppen zu

einem Gesamtkollektiv zusammen, so ergibt sich ein durchschnittlicher Nüchternwert von 87 ± 12 mg%. SAIFER und GERSTENFELD fanden bei 36 Stoffwechselgesunden einen Mittelwert von 87 ± 9 mg%, MIDDLETON errechnete bei der gleichen Anzahl Stoffwechselgesunder allerdings einen Normalwert von 69 ± 13 mg%.

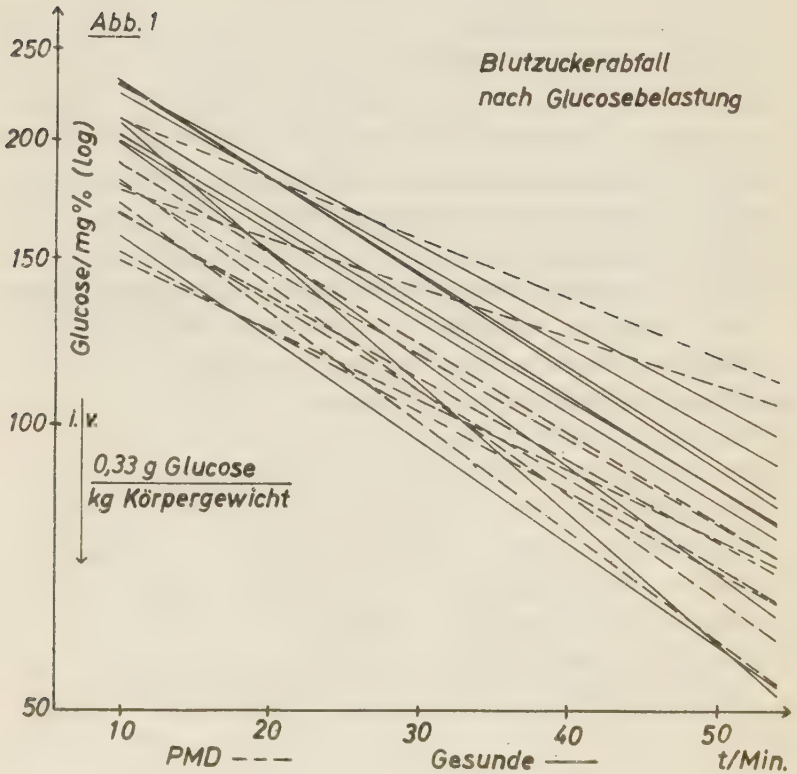
X. STATISTISCHE METHODIK

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem STUDENT-(t)-Test, als Signifikanzschranke wurde ein $p < 0,05$ angenommen. Bei allen Mittelwerten wurde die doppelte Standardabweichung ($\bar{X} \pm 2 s$; "Normalbereich") angegeben. Die Signifikanzschranken der STUDENT-Verteilung wurden den "DOCUMENTA GEIGY WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN" entnommen. Die den einzelnen statistischen Berechnungen zugrunde liegenden Einzelwerte werden jeweils in einer gesonderten Tabelle im Anhang aufgeführt.

D.

ERGEBNISSE

I. INTRAVENÖSER GLUCOSETOLERANZTEST



Wie aus der Abb. 1 ersichtlich, kehrte die auf die Glucoseinjektion folgende Hyperglykämie bei den Muskeldystrophikern langsamer zur Norm zurück als bei den stoffwechselgesunden Vergleichspersonen.

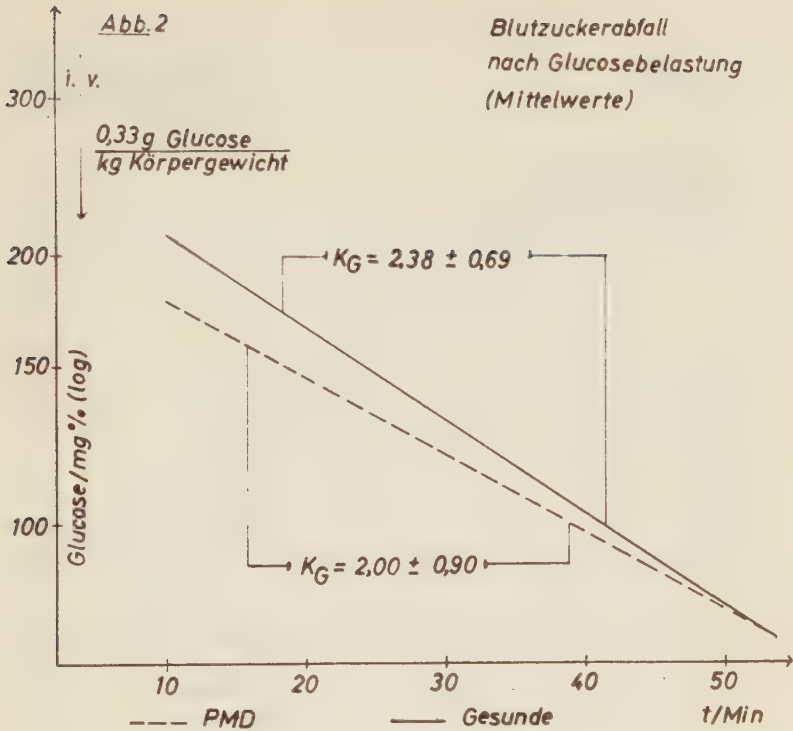
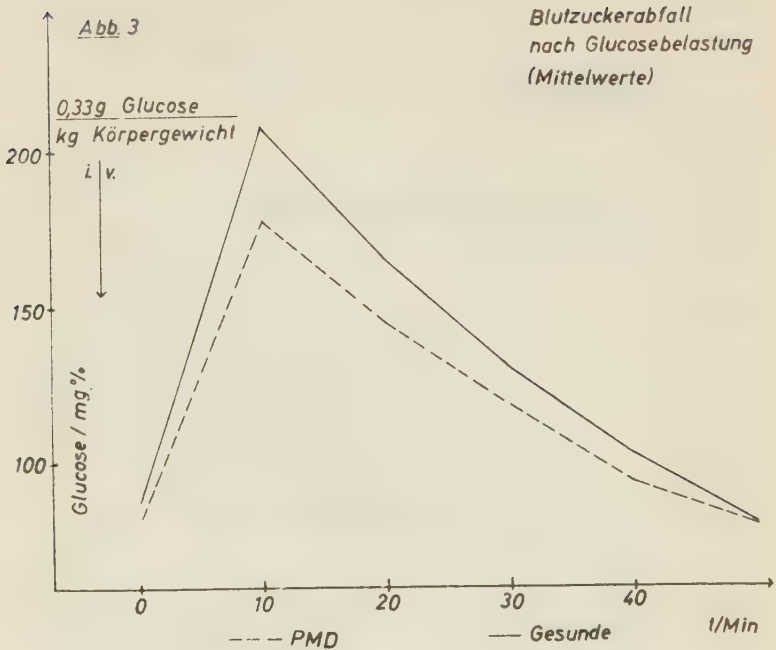


Abb. 2 und Abb. 3, bei denen der Übersichtlichkeit wegen nur die Durchschnittskurven beider Kollektive dargestellt sind, zeigen deutlich den flacheren Abfall der Hyperglykämiekurve bei progressiver Muskeldystrophie, wobei betont werden muß, daß nach CONARD lediglich die Steilheit des Glucoseabfalls und nicht die absoluten Blutzuckerwerte ein Maß für die Glucoseassimilationsfähigkeit des Organismus darstellt.

Berechnet in der auf Seite 8-9 beschriebenen Weise den Glucoseassimilationskoeffizienten K_G , so ergibt sich für die Kontrollpersonen ein mittlerer Koeffizient von $2,38 \pm 0,69$. Den gleichen Wert bestimmte PFEIFFER (1965) bei stoffwechselgesunden Jugendlichen, ebenfalls



mit der GOD-Methode der Blutzuckerbestimmung. Nach CONARD beträgt der mittlere K_G bei Gesunden 1,74 (Streubreite 2,79 bis 1,07), bestimmt mit der SOMOGYI-Methode. DUNCAN fand einen mittleren K_G bei Gesunden von 1,37 (Streubreite 0,97 bis 1,87) mit der HAGEDORN-JENSEN-Methode. Die eigenen Untersuchungsergebnisse sowie die Ergebnisse PFEIFFER's differieren deshalb von denen CONARD's und DUNCAN's, weil die GOD-Methode der Blutzuckerbestimmung stets niedrigere Werte ergibt als die SOMOGYI- und die HAGEDORN-JENSEN-Methode, umgekehrt der Koeffizient K_G also größer sein muß. Dies erklärt auch die Diskrepanz der Werte von DUNCAN und CONARD.

Abb. 4a

GLUCOSEASSIMILATIONS -
KOEFFIZIENTEN K_G

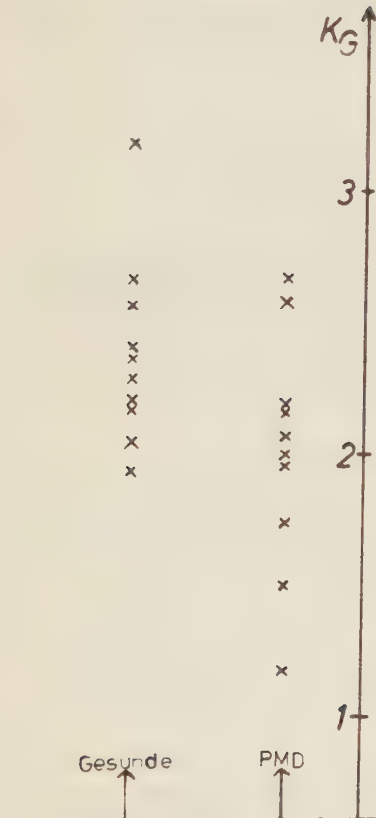
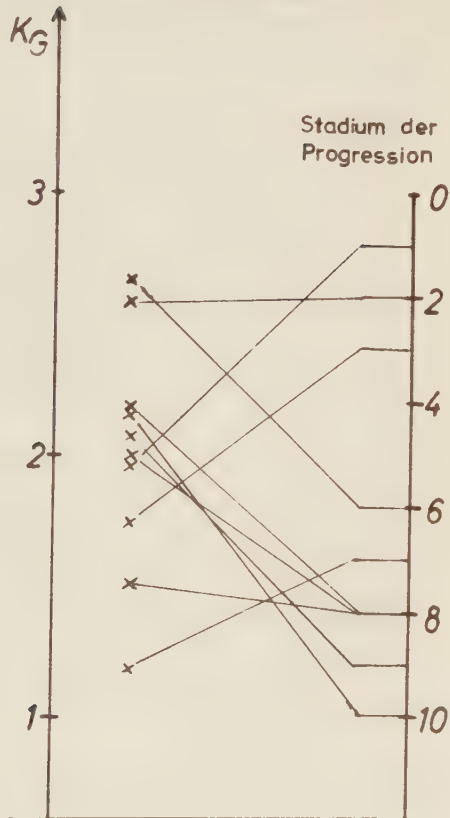


Abb. 4b

GLUCOSEASSIMILATION
und STADIUM DER PMD



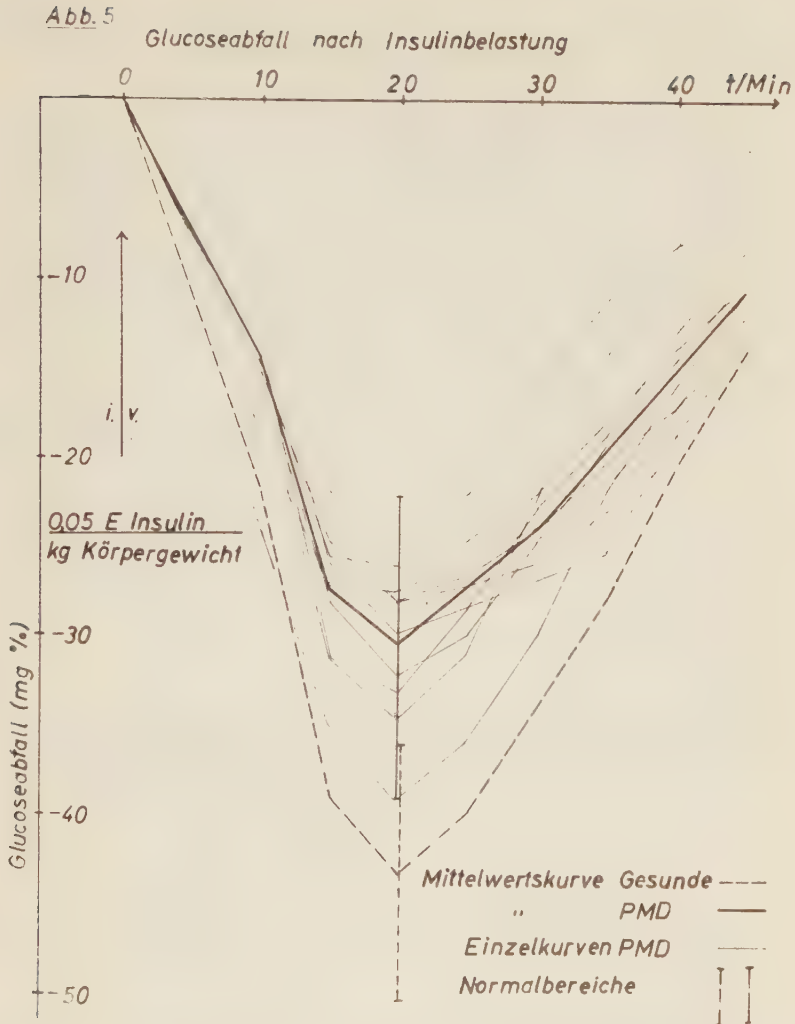
Bei den Muskeldystrophikern fand sich ein mittlerer Glucoseassimilationskoeffizient von $2,00 \pm 0,90$, ein Wert, der statistisch knapp signifikant. ($p < 0,05$) niedriger ist als der gesunder Vergleichspersonen. (Einzelergebnisse siehe Tabelle A im Anhang).

In Abb. 4a sind die einzelnen Koeffizienten grafisch dargestellt, während aus der Abb. 4b hervorgeht, daß die bei progressiver Muskeldystrophie bestehende Einschränkung der Glucoseassimilation unabhängig vom Stadium der Progression der Erkrankung ist. Dieser Befund wird später ausführlich diskutiert werden.

II. INTRAVENÖSE INSULINBELASTUNG INSULIN-DOSISWIRKUNGSKURVEN

Unmittelbar nach Applikation des Insulins begann bei beiden Versuchsgruppen der Blutzuckerspiegel zu sinken und erreichte einheitlich nach 20 Minuten seinen Tiefpunkt. Je nach Größe der angewandten Insulindosis wurde der Ausgangswert des Blutzuckers nach 45 bis 90 Minuten einheitlich wieder eingestellt.

Sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den Myopathen wurde bei der angewandten Höchstdosis von 0,3 E Insulin/kg Körpergewicht ein hypoglykämischer Schock nie beobachtet. Bei der Höchstdosis traten allerdings in beiden Versuchsgruppen gelegentlich hypoglykämische Symptome (Schwitzen, Schläfrigkeit, leichter Tremor, Heißhunger, bei Kindern "Bauchschmerzen") auf, die beachtenswerterweise zeitlich nie mit dem Tiefpunkt des Blutzuckers zusammenfielen, sondern erst auftraten, wenn der Blutzucker wieder anstieg. Diese Beobachtung mag darauf hinweisen, daß die wohl hauptsächlich von dem adrenergen System ausgehenden Gegenregulationsmechanismen einen wesentlichen Einfluß auf die Symptomatik der Hypoglykämie haben und daß die Blutzuckerregulation einem komplexen System unterliegt. In der Diskussion wird hierauf noch einmal eingegangen werden.



Während also die zeitlichen Beziehungen bei beiden Versuchsgruppen gleich waren, fand sich ein auffälliger Unterschied in der Größe des Blutzuckerabfalls: die Blutzuckersenkung nach Insulingabe war bei den Dystrophikern wesentlich geringer als bei den gesunden Versuchs-

personen. Dies geringere Ansprechen auf die Insulinapplikation wurde einheitlich bei allen Dosierungsgrößen beobachtet.

Zur Veranschaulichung dieses Befundes zeigt die Abb. 5 den auf eine Insulingabe von 0,05 E/kg KG folgenden Blutzuckerabfall bei 10 Dystrophikern. Zur besseren Übersicht wurde zum Vergleich lediglich die Mittelwertskurve der Gesunden mit ihrem Normalbereich eingezeichnet. Deutlich ist sichtbar, daß nur ein Muskeldystrophiker einen annähernd so großen Blutzuckerabfall aufweist wie die Gesunden. Der Unterschied der Insulinwirkung ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Auf die grafische Darstellung ähnlicher Befunde bei den übrigen Dosierungsgrößen wurde aus Raumgründen verzichtet.

Berechnet man nun nach der auf Seite 11 beschriebenen Weise aus dem jeweiligen maximalen Blutzuckerabfall die Glucoseassimilation je Einheit injiziertes Insulin/kg Körpergewicht, so erkennt man, daß die relative, d.h. auf die Einheit bezogene Insulinwirkung mit steigender Dosierung abnimmt, wie das in Tabelle 2 für beide Versuchsgruppen dargestellt ist.

TABELLE 2

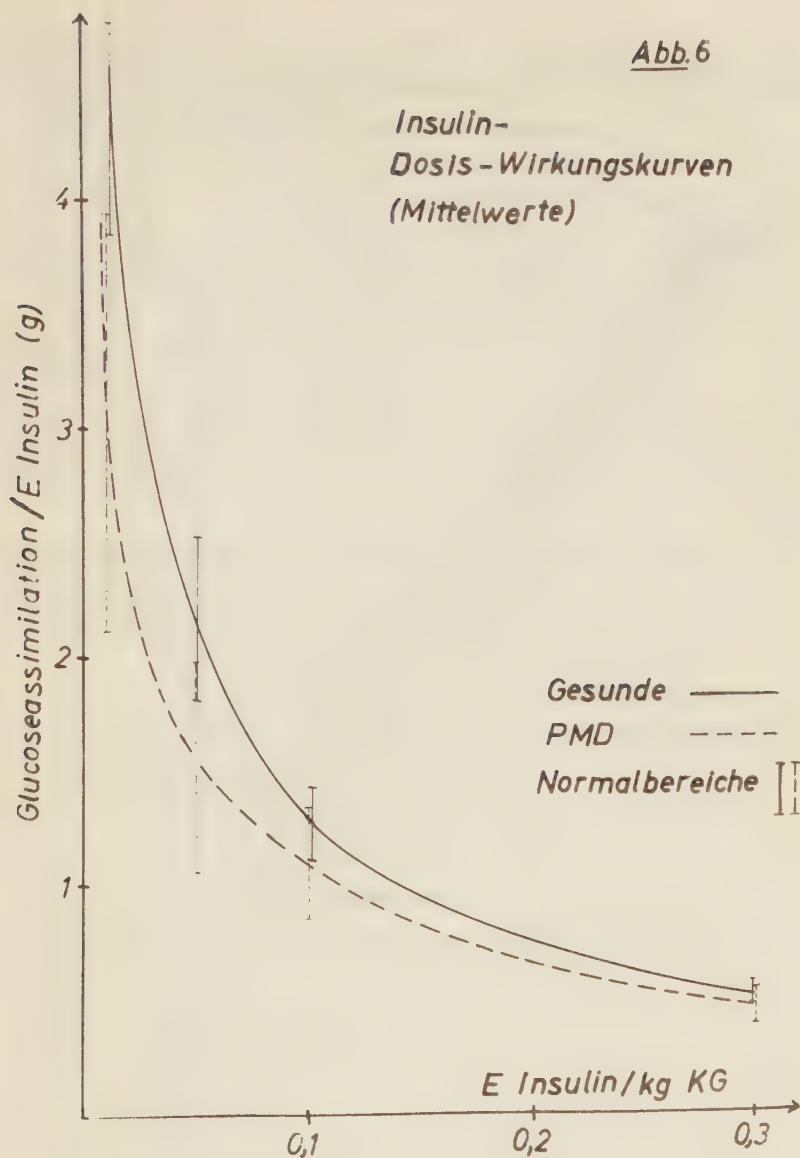
Insulindosis (E/kg KG)	mittl. Glucoseassimilation Gesunde (n = 10)	(g/E Ins.) PMD (n=10)	Signifi- kanz +)
0,01	$4,54 \pm 0,68$	$3,03 \pm 0,92$	$p < 0,001$
0,05	$2,17 \pm 0,36$	$1,52 \pm 0,46$	$p < 0,001$
0,1	$1,27 \pm 0,16$	$1,11 \pm 0,26$	$p < 0,005$
0,3	$0,52 \pm 0,06$	$0,47 \pm 0,08$	$p < 0,01$

+) Einzelwerte siehe Tabellen B bis E im Anhang.

Abb. 6, in der die Werte der Tabelle 2 grafisch dargestellt sind, zeigt, daß die Dosiswirkungskurven des Insulins bei Gesunden und Muskeldystrophikern Hyperbelform haben, d.h. die Steigerung der Insulindosis

Abb. 6

Insulin-
Dosis - Wirkungskurven
(Mittelwerte)



über ein bestimmtes Maß hinaus führt zu keinem zusätzlichen Effekt mehr. Dieser Befund wurde bereits von BANSE bei Diabetikern und von BLIETZ bei Stoffwechselgesunden und Myopathen erhoben (unveröffentlichte Mitteilung). Gleichzeitig wird in Abb. 6 sichtbar, daß die Dosiswirkungskurve bei PMD besonders im physiologischen Bereich (siehe Seite 52) deutlich unter der gesunder Probanden liegt. Die Insulinwirkung ist im gesamten untersuchten Dosierungsbereich bei PMD signifikant niedriger als bei Gesunden (siehe Tabelle 2).

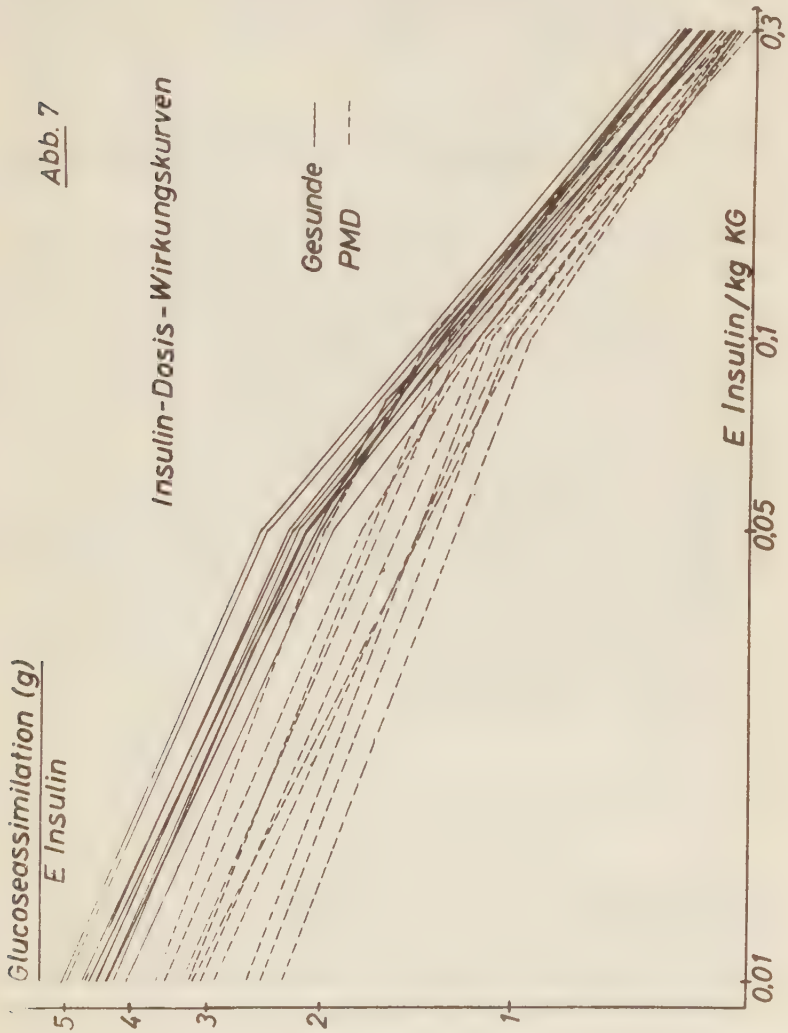
Dies wird besonders deutlich, wenn man wie in Abb. 7 die aus 1500 Blutzuckerbestimmungen gewonnenen Dosiswirkungskurven aller 20 Probanden logarithmisch darstellt. Abb. 7 zeigt aber nicht nur, daß die Insulinwirkung bei Muskeldystrophie eingeschränkt ist, sondern auch noch folgendes:

1. Bei beiden Versuchsgruppen ergeben die Dosiswirkungsbeziehungen keine Gerade, vielmehr weisen alle Einzelgeraden einen Knick auf, die der Gesunden einheitlich bei der Dosis 0,05 E Insulin/kg KG, die der Myopathen bei der Dosis 0,1 E/kg KG. Dieser Befund wird auf Seite 52 gedeutet.
2. Die Streubereiche beider Einzelkollektive nähern sich mit steigender Dosierung, wie es auch die Signifikanzangaben der Tabelle 2 verdeutlichen. Dies weist auf wichtige therapeutische Konsequenzen hin, die auf Seite 57 erörtert werden.

Die verringerte Insulinwirkung ist unabhängig vom Stadium der Progression der Muskeldystrophie, wie aus den Tabellen B bis D im Anhang und Tabelle 1 (Seite 5) ersichtlich ist.

ALLAN wies an pankreaslosen Hunden nach, daß die Insulin-Dosiswirkungskurve Hyperbelform hat, bei logarithmischer Darstellung also eine Gerade ist, die der Funktion $\log W = -1,86 - 0,85 \cdot \log D$ gehorcht (W = Wirkung, D = Dosis). Die eigenen Untersuchungen ergeben bei mathematischer Auswertung der Mittelwerte beider Kollektive für

Gesunde die Funktion $\log W = -0,26 - 0,46 \cdot \log D$ und für die Muskeldystrophiker die Funktion $\log W = -0,38 - 0,43 \cdot \log D$. Die Funktionen wurden sowohl grafisch als auch numerisch bestimmt.



Berücksichtigt man die Tatsache, daß die eigenen Untersuchungen vorgenommen wurden ohne Fehlerquellen wie die stoffwechselaktiven inneren Organe ausschalten zu können, berücksichtigt man ferner, daß die Ergebnisse ALLAN's an einer anderen Säugetierspezies gewonnen wurden, so fällt trotzdem die wesentliche Übereinstimmung beider Untersuchungsergebnisse auf.

III. INTRAVENÖSE GLUCOSE- UND INSULINBELASTUNG

Abb. 8 zeigt das Verhalten des Blutzuckers nach gleichzeitiger Gabe von Glucose und Insulin: einem einheitlichen Blutzuckeranstieg um ca. 100 bis 140 mg%. über den Ausgangswert folgt bei Gesunden ein rasches Absinken des Blutzuckerspiegels, wobei der Ausgangswert nach 20 bis 30 Minuten erreicht, ja sogar deutlich unterschritten wird und nach 90 Minuten das Ausgangsniveau wieder eingestellt ist.

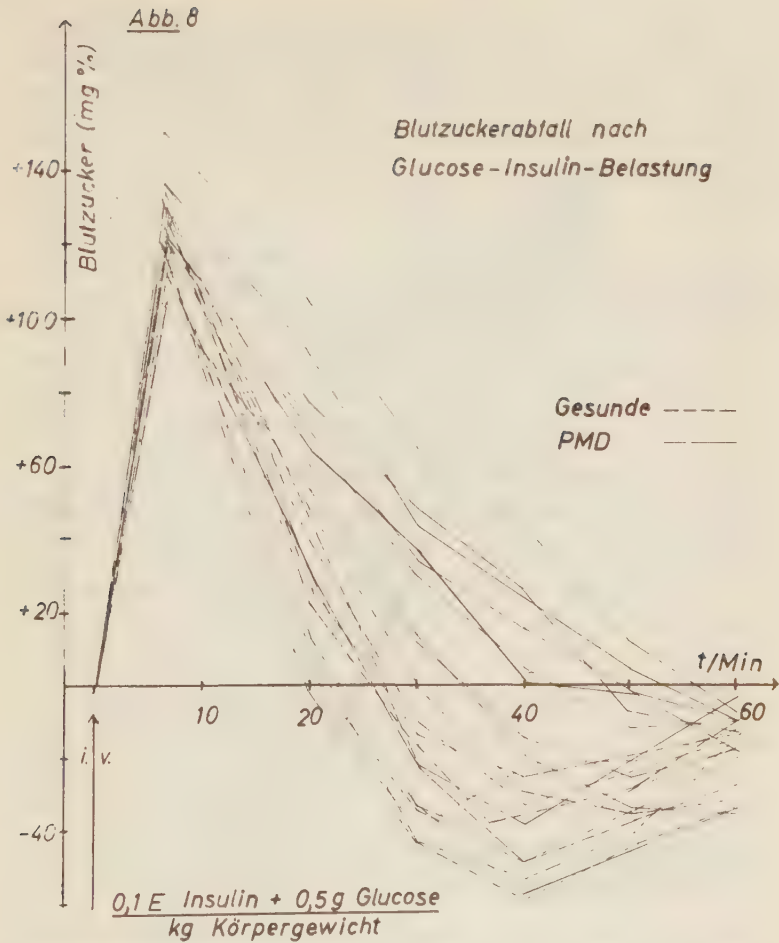
Bei den Muskeldystrophikern dagegen kehrt der initiale Blutzuckerspiegel nur allmählich zur Norm zurück; der Ausgangswert wird erst in der 25. bis zur 60. Minute post injectionem erreicht und im Gegensatz zu den gesunden Probanden nur gering unterschritten, während das Ausgangsniveau wie bei diesen nach 90 Minuten wieder eingestellt ist.

Vergleicht man die Blutzuckerwerte 30 Minuten p.i. miteinander, so ergeben sich folgende Mittelwerte:

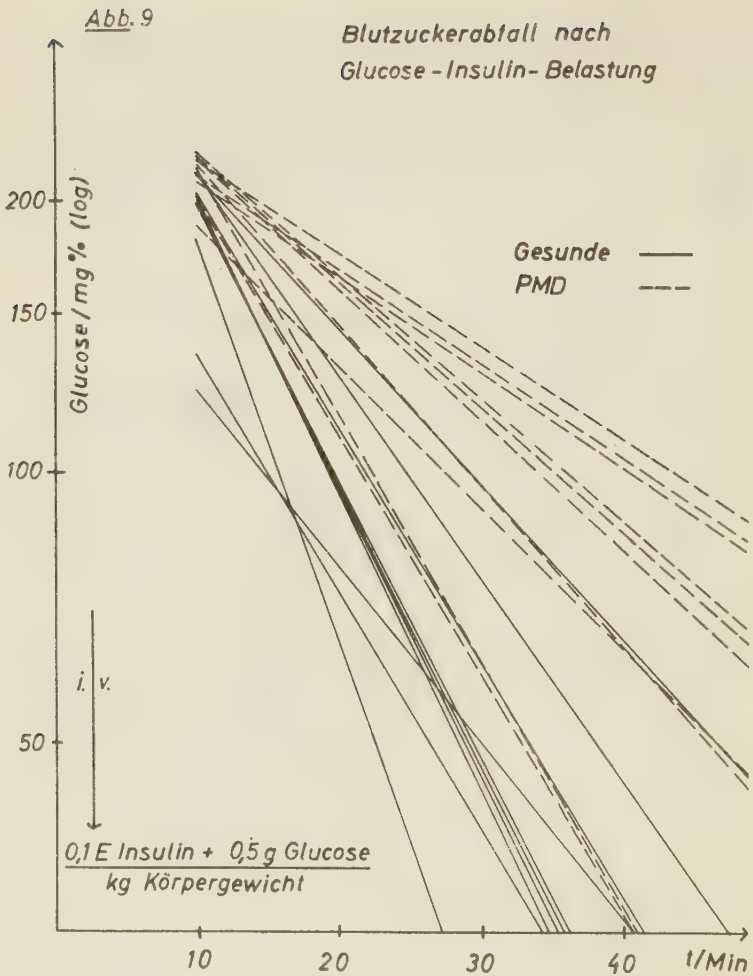
TABELLE 3

	mittlerer Blutzuckerwert (30 Min. p.i. in mg%) (++ = Anstieg über, -- = Abfall unter Ausgangswert)	
Gesunde (n=10)	-- 26 ± 29 mg%	Signifikanz: +)
PMD (n=10)	++ 23 ± 62 mg%	p < 0,001

+) Einzelwerte siehe Tabelle F im Anhang



Während also bei Gesunden nach 30 Minuten der Blutzuckerausgangswert weit unterschritten ist, liegt bei Muskeldystrophikern der Blutzuckerspiegel noch weit über seinem Ausgangsniveau. Der Unterschied



ist hochsignifikant ($p < 0,001$). Die semilogarithmische Darstellung der Blutzuckeränderungen bei kombinierter Glucose-Insulin-Belastung (siehe Abb. 9) zeigt die unterschiedliche Glucoseverwertung noch

deutlicher auf.

Berechnet man in der auf Seite 8f. beschriebenen Weise nach CONARD den Glucoseassimilationskoeffizienten K_{GI} bei Insulingabe, der ja ein Maß für die Assimilationsfähigkeit des Organismus ist, so ergeben sich folgende Mittelwerte (Einzelwerte siehe Tabelle G im Anhang):

TABELLE 4

mittlerer Glucoseassimilationskoeffizient K_{GI}		
Gesunde (n=10)	$6,51 \pm 3,44$	Signifikanz:
PMD (n=10)	$3,56 \pm 2,96$	$p < 0,001$

Die Glucoseverwertung in Gegenwart von Insulin (Dosis: 0,1 E Insulin/kg KG) ist also bei den Muskeldystrophikern deutlich ($p < 0,001$) gegenüber der Gesunder eingeschränkt. Abb. 10a veranschaulicht die einzelnen Assimilationskoeffizienten beider Versuchskollektive, während Abb. 10b zeigt, daß die Störung der Glucoseverwertung unabhängig vom Stadium der Myopathie ist.

Folgender sehr wesentliche Befund läßt sich zudem noch erheben: vergleicht man die Glucoseassimilationskoeffizienten der Abb. 4a (reine Glucosegabe) mit denen der Abb. 10a, so fällt auf, daß infolge der Insulingabe die Koeffizienten sich vervielfacht haben. Durch die exogene Insulinzufuhr wurde also die Glucoseassimilationsfähigkeit des Körpers gesteigert. Dies entspricht ja auch der physiologischen Bedeutung dieses Hormons.

Abb. 11a zeigt nicht nur, daß bei beiden Kollektiven unter Insulingabe die Glucoseassimilation angestiegen ist, sondern auch, daß bei progressiver Muskeldystrophie der Steigerungseffekt des Insulins wesentlich kleiner ist als der bei gesunden Personen. Abb. 11b stellt die Steigerungsfaktoren J des Insulins dar: während das Insulin bei Gesunden die Glucoseassimilation um durchschnittlich das 2,8fache steigert,

Abb. 10a

GLUCOSEASSIMILATIONS-
KOEFFIZIENTEN K_G
BEI INSULINGABE

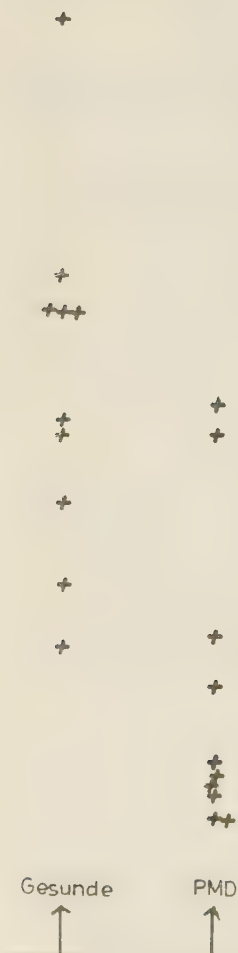


Abb. 10b

GLUCOSEASSIMILATION
BEI PMD

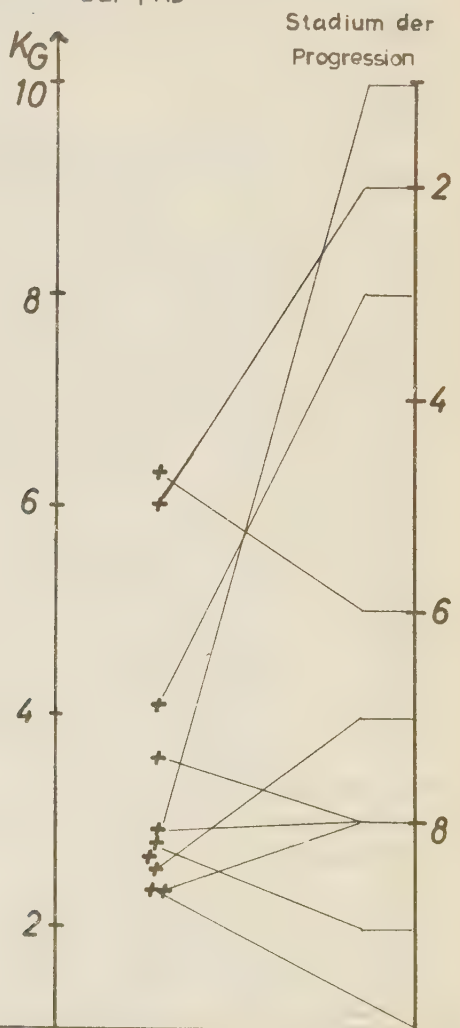
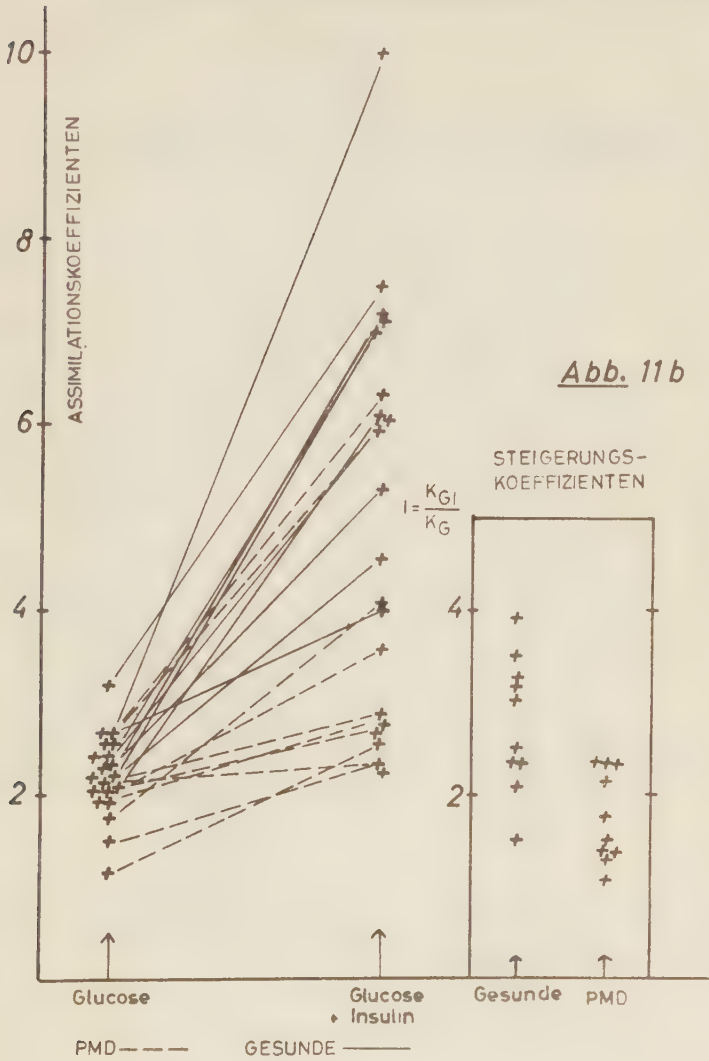


Abb. 11a

ZUNAHME DER GLUCOSEASSIMILATION DURCH INSULIN



vermehrt es bei Muskeldystrophikern die Glucoseverwertung durchschnittlich nur auf das 1,8fache. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant, wie die Tabelle 5 zeigt:

Abb. 11c

Glucoseassimilation nach Insulingabe
und Stadium der PMD

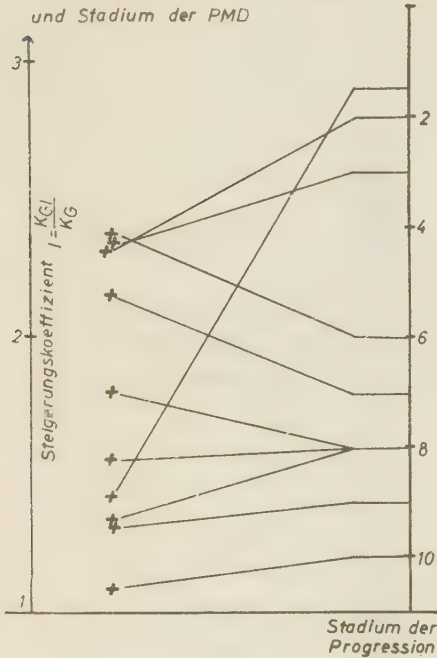


TABELLE 5

Steigerungskoeffizient J
des Insulins

$$J = \frac{K_{GI}}{K_G} +$$

Gesunde (n=10)	$2,77 \pm 1,46$
PMD (n=10)	$1,77 \pm 1,00$

Signifikanz: p 0,005

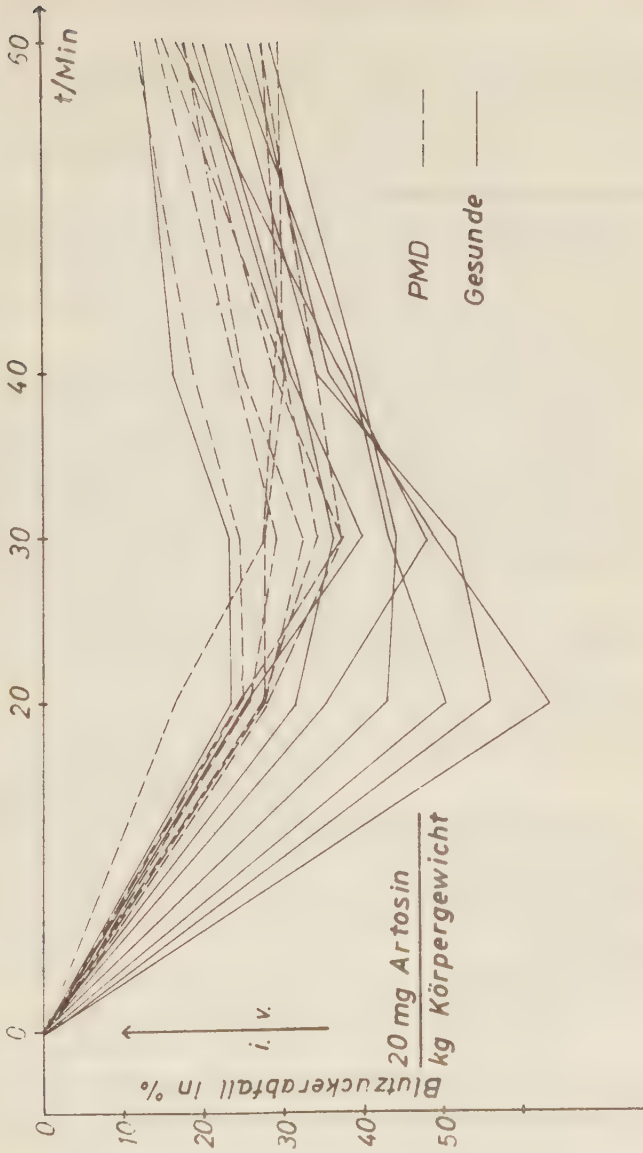
+) Einzelwerte und Statistik
siehe Tabelle H im An-
hang.

Die für Gesunde gefundene Steigerung der Glucoseassimilation unter Insulingabe auf das 2,8fache stimmt gut mit dem Ergebnis von REICHARD (1959) überein, der mittels radioaktiver Glucose eine durchschnittliche Verdreifachung der Glucoseverwertung durch Insulin bestimmte.

Abb. 11 c zeigt wieder, daß die verminderte Insulinwirkung unabhängig vom Stadium der Muskeldystrophie ist.

Abb. 12

Blutzuckerabfall nach Artosingabe



IV. INTRAVENÖSE TOLBUTAMIDBELASTUNG

Auf die intravenöse Gabe des Tolbutamids ARTOSIN^(R) reagierten alle Probanden mit einem deutlichen Abfall des Blutzuckers, der nach 20 bis 30 Minuten sein Minimum erreichte. Der Ausgangswert wurde einheitlich nach 120 Minuten wieder eingestellt.

Gelegentlich auftretende und von zahlreichen Autoren beschriebene (CREUTZFELDT et al., TEUSCHER) flüchtige Schmerzen im Verlauf der punktierten Venen gingen stets innerhalb 10 Minuten zurück, allergische Erscheinungen wurden nicht beobachtet.

Die einzelnen Blutzuckerkurven von 8 gesunden und 8 myopathischen Probanden (leider wurden 2 Kontrollpersonen vorzeitig entlassen, die Patienten IX und X wegen der Schwere des Krankheitsbildes schon mit Insulin behandelt) zeigt die Abb. 12: der Blutzuckerabfall ist bei progressiver Muskeldystrophie deutlich geringer als bei gesunden Vergleichspersonen. Besonders 20 und 30 Minuten post injectionem tritt die verminderte Tolbutamidwirkung bei den Muskeldystrophikern in Erscheinung. Die Tabelle 6 gibt die entsprechenden Werte an:

TABELLE 6

	mittlerer Blutzuckerabfall (in % des Nüchternblutzuckers)	
	nach 20 Min.	nach 30 Min.
Gesunde (n=8)	41 ± 28 %	42 ± 18 %
PMD (n=8)	25 ± 10 %	31 ± 10 %
Signifikanz ⁺ :	p < 0,01	p < 0,01

+) Einzelwerte und Statistik siehe Tabelle I im Anhang.

Der für Gesunde bestimmte mittlere Abfall des Blutzuckers um 41 % nach 20 Minuten bzw. 42 % nach 30 Minuten stimmt mit den von KAPLAN an 105 Stoffwechselgesunden ermittelten Durchschnittswerten

überein; bei anderen Untersuchern (CREUTZFELDT, TEUSCHER) finden sich etwas abweichende Werte, doch ist bei diesen die Dauer der Nahrungskarenz vor der Tolbutamidbelastung kürzer, während bei den zitierten Untersuchungen KAPLAN's ebenso wie bei den eigenen eine 14-stündige Nahrungskarenz eingehalten wurde.

Die verminderte Tolbutamidwirkung bei progressiver Muskeldystrophie läßt sich statistisch signifikant von der Wirkung bei Gesunden abgrenzen ($p < 0,01$).

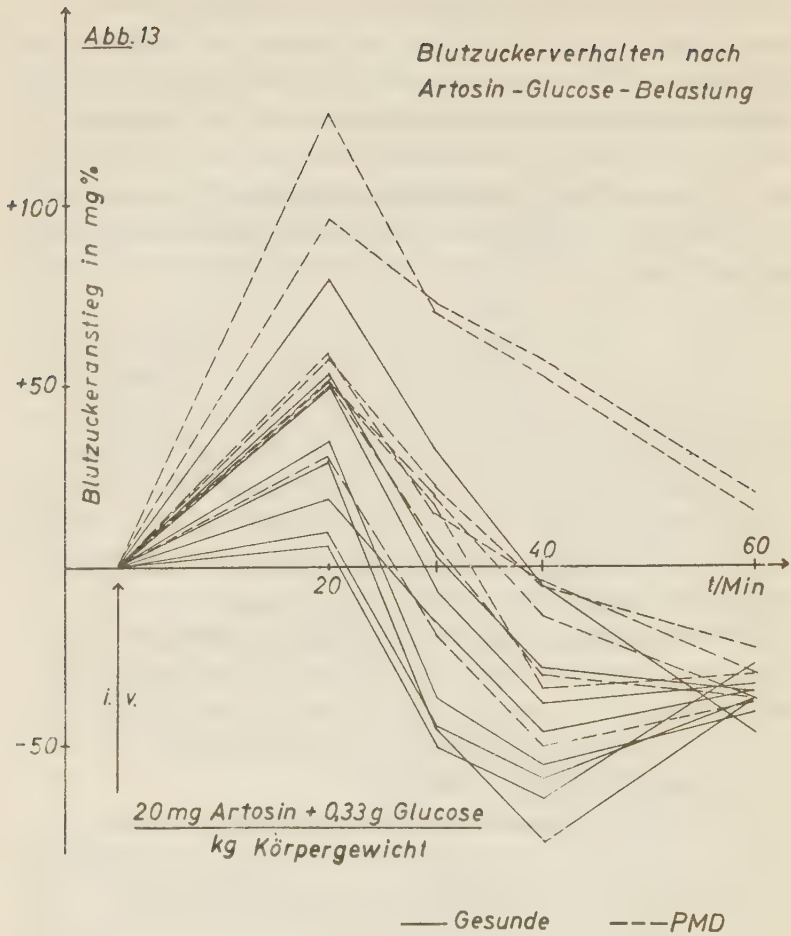
V. INTRAVENÖSE TOLBUTAMID- UND GLUCOSEBELASTUNG

Bei gleichzeitiger Gabe des Tolbutamids ARTOSIN^(R) und 0,33 g Glucose/kg KG kam es bei beiden Kollektiven zunächst zu einer Blutzuckererhöhung, der ein rascher Abfall auf den Nüchternwert folgte mit einer anschließenden hypoglykämischen Phase, die bei beiden Versuchsgruppen nach 2 Stunden beendet war.

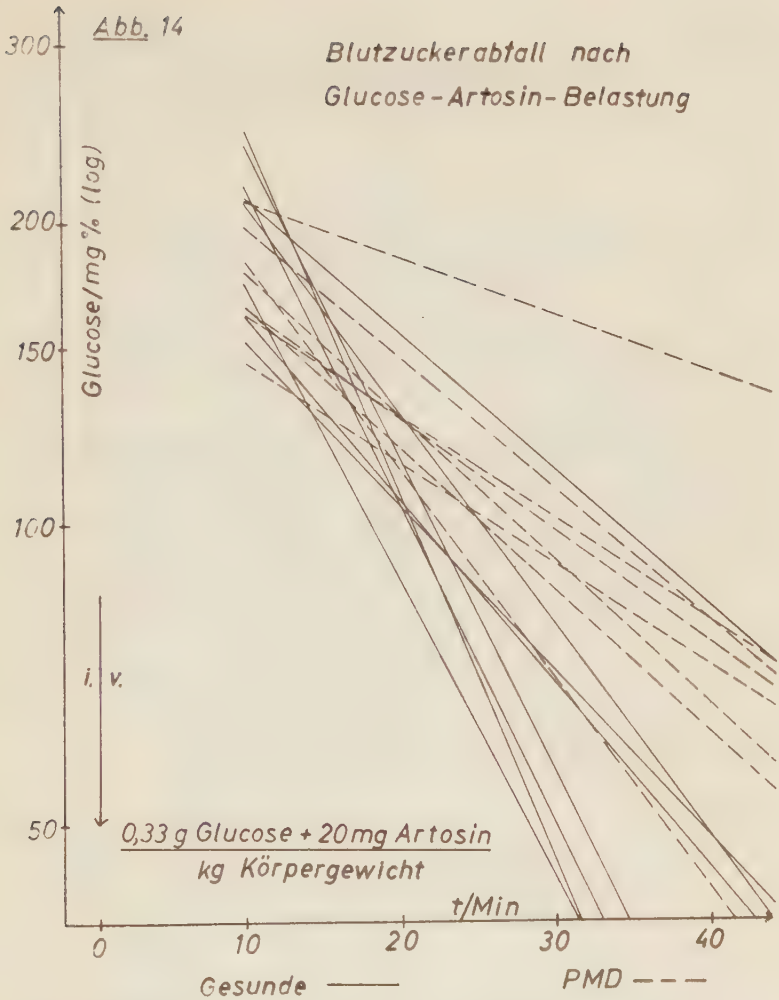
Abb. 13 zeigt jedoch, daß bei den myopathischen Patienten der Blutzuckerabfall langsamer erfolgte, der Nüchternwert im Gegensatz zu den Gesunden (zwischen der 20. und 30. Min. p.i.) erst zwischen der 30. und 60. Minute erreicht wurde und auch die hypoglykämische Nachphase wesentlich geringer ausgeprägt war.

Nach 30 Minuten war bei den Kontrollpersonen der durchschnittliche Blutzuckerwert um $20 \pm 58\%$ ($\bar{X} \pm 2s$, $n=8$) unter den Nüchternwert abgefallen, während bei den Dystrophikern der Blutzuckerspiegel noch um $25 \pm 70\%$ ($n=8$) über dem Ausgangswert lag. (Angaben in % vom Nüchternwert entsprechend internationaler Vereinbarung bei Tolbutamidbelastungen). Dieser Unterschied läßt sich statistisch sichern (siehe Tabelle K im Anhang; $p < 0,01$).

Die Tolbutamidwirkung ist also auch in dieser Versuchsreihe bei progressiver Muskeldystrophie deutlich gegenüber der Norm eingeschränkt.



Dieser Befund wird besonders augenfällig, wenn man die Blutzuckerwerte semilogarithmisch grafisch darstellt (siehe Abb. 14). Hier wird der steilere Glucoseabfall bei Gesunden deutlich sichtbar.



Berechnet man in der CONARD'schen Weise die Glucoseassimilationskoeffizienten bei Tolbutamidgabe K_{GA} , so ergeben sich folgende Werte:

TABELLE 7

mittlerer Glucoseassimilationskoeffizient K_{GA} +)		
Gesunde (n=8)	$6,33 \pm 4,50$	Signifikanz:
PMD (n=8)	$3,11 \pm 2,32$	$p < 0,005$

+) Einzelwerte und Statistik siehe Tabelle L im Anhang.

Die Glucoseassimilation ist also bei progressiver Muskeldystrophie auch unter Tolbutamidbelastung signifikant gegenüber der Norm eingeschränkt.

Die Glucoseverwertung des Organismus wird durch Applikation von Sulfonylharnstoffen allgemein gefördert (siehe Seite 46).

In der Abb. 15 a ist diese Steigerung der Glucoseassimilation durch Tolbutamidgabe dargestellt, in Abb. 15 b sind die Steigerungskoeffizienten $A = \frac{K_{GA}}{K_G}$ eingezeichnet. Während die ARTOSIN-Injektion bei Gesunden die Glucoseverwertung 2,8 facht, steigert sie bei den Myopathen die Assimilation nur um das 1,6 fache. Die Tabelle 8 gibt die durchschnittlichen Steigerungskoeffizienten an (Einzelwerte und Statistik siehe Tabelle M im Anhang).

TABELLE 8

mittlerer Steigerungskoeffizient $A = \frac{K_{GA}}{K_G}$ des ARTOSIN		
Gesunde (n=8)	$2,78 \pm 2,32$	Signifikanz:
PMD (n=8)	$1,56 \pm 0,76$	$p < 0,02$

Der Unterschied ist statistisch signifikant und wird später gedeutet werden.

Abb. 15a

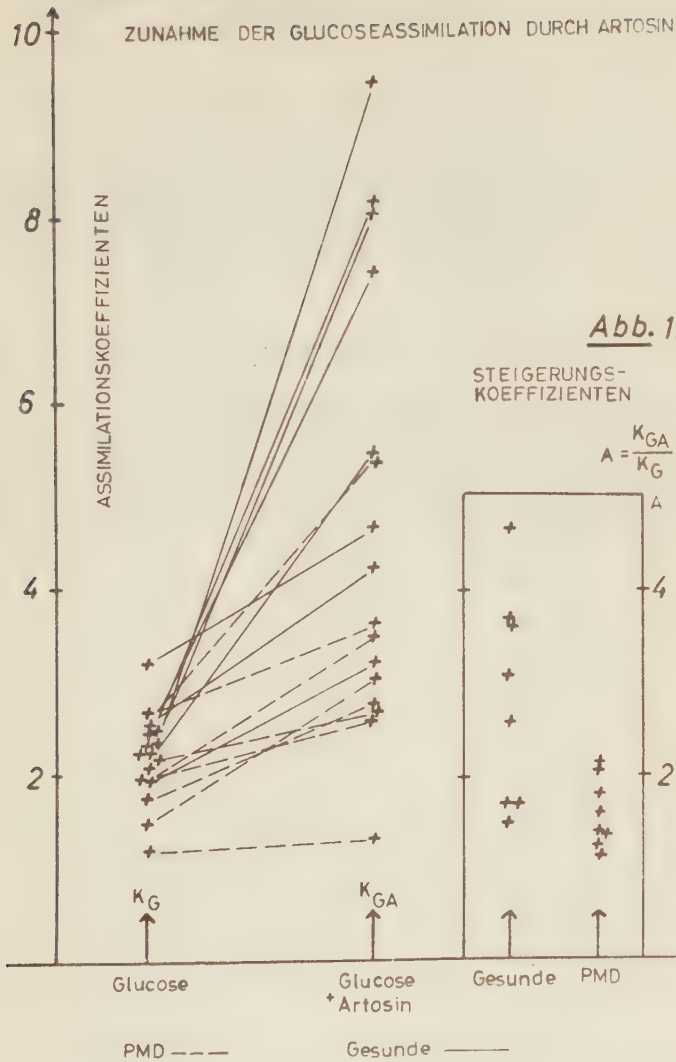


Abb. 15b

STEIGERUNGS-
KOEFFIZIENTEN

$$A = \frac{K_{GA}}{K_G}$$



Ein Vergleich der Steigerungskoeffizienten des Insulins $I = \frac{K_{GI}}{K_G}$
 (siehe Tabelle 5) und die ARTSOIN A $= \frac{K_{GA}}{K_G}$ (Tabelle 8)
 wird in Tabelle 9 vorgenommen:

TABELLE 9

	Steigerungskoeffizient I des Insulins	Steigerungskoeffizient A des ARTOSIN
Gesunde	$2,77 \pm 1,46$	$2,78 \pm 2,32$
PMD	$1,77 \pm 1,00$	$1,56 \pm 0,76$

Auffällig ist die gute Übereinstimmung der einzelnen Koeffizienten innerhalb beider Versuchsgruppen. Dies läßt gewisse Deutungen der Tolbutamidwirkung sowohl bei Gesunden als auch bei Muskeldystrophikern zu, die auf Seite 56 erläutert werden.

E.

DISKUSSION

Es erscheint sinnvoll, einer Deutung der erhobenen Befunde eine kurze Übersicht der allgemeinen Regulation des Kohlehydratstoffwechsels im gesunden Organismus, der speziellen hormonalen Wirkungen des Insulins, besonders auf den Stoffwechsel der Muskelzelle, und der pharmakologischen Wirkung der Tolbutamide voranzustellen.

I. DIE REGULATION DES KOHLEHYDRATSTOFFWECHSELS

Ein komplexes System hormonaler Regulatoren sorgt für eine gleichmäßige, dem jeweiligen Bedarf angepaßte Bereitstellung des Hauptenergielieferanten des Organismus, der Glucose, indem sie einmal das mit der Nahrung aufgenommene Glucoseangebot durch Glykogenbildung in Leber und peripheren Geweben speichern, zum anderen bei erhöhtem Bedarf wiederum durch Glykogendissimilation Glucose bereitstellen. Darüberhinaus greifen Hormone in die wechselseitigen Beziehungen des Fett-, des Eiweiß- und des Kohlehydratstoffwechsels ein und wirken so ebenfalls auf den Glucosestoffwechsel.

Die hormonale Wirkung des Insulins, die unten ausführlicher besprochen wird, besteht im wesentlichen in einer Förderung des Glucoseeinstroms in den Intracellulärraum peripherer Gewebe (R. LEVINE), einer Förderung der Glykogenbildung in der Peripherie (KÜHNAU), besonders aber der Glykogenbildung in der Leber (REICHARD und Mitarb. (1959)), wahrscheinlich durch Hemmung der Glykogendissimilation (SOMOGYI).

Adrenalin dagegen fördert die Dissimilation des Leberglykogens zu Glucose (FRASER) durch Aktivierung einer Phosphokinase, die ihrerseits die Leberphosphorylase reaktiviert (WOISILAIT). Im gleichen

Sinne wirkt das A-Zell-Hormon Glukagon (VAUGHAN). Adrenalin hemmt außerdem die periphere Glucoseverwertung (ELLIS) ebenso wie die Glucocorticoide (DE BODO 1958).

Die Glucocorticoide bewirken eine Gluconeogenese aus Proteinen, besonders in der Leber (DEGENHARDT), die von HÜBENER messend erfaßt wurde. GOLDSTEIN und Mitarb. (1950) weisen ebenfalls darauf hin, daß der antiinsulinäre Effekt der Glucocorticoide nicht in den extrahepatischen Geweben zu suchen sei. Andererseits sieht DE BODO (1955) die Wirkung des Wachstumshormones gerade in einer Verstärkung der hemmenden Wirkung der NNR-Steroide auf die periphere Glucoseverwertung. Außerdem hemmt das Wachstumshormon die Hexokinase-reaktion in den peripheren Geweben; diese Hemmung wird durch Insulin aufgehoben (STADIE) (1947), so daß zwischen dem somatotropen Hormon und dem Insulin eine entgegengesetzte Wirkung anzunehmen ist. Zu der gleichen Ansicht gelangte RANDLE (1960), der mit in vitro Versuchen am isolierten Rattendiaphragma den kontrainsulinären Effekt des Wachstumshormons nachwies, während er andererseits bei Akromegalie einen insulinähnlichen Effekt dieses Hormons fand (RANDLE 1954). Immerhin fand WRIGHT bei Akromegalie einen zehnfach höheren Insulinspiegel und GALBRAITH et al. vermißten nach intraarterieller Insulingabe bei Akromegalie die sonst auftretende Vergrößerung der av-Glucosedifferenz. So dürfte an einer kontrainsulinären Wirkung des somatotropen Hormons nicht zu zweifeln sein, es sei nur an das häufige Auftreten eines Diabetes bei Akromegalie erinnert.

Das ACTH wirkt über die NNR ebenfalls blutzuckersteigernd, worauf der gute therapeutische Effekt einer ACTH-Therapie bei gewissen Formen der Hypoglykämie zurückgeführt werden kann.

Das thyreotrope Hormon der Hypophyse wirkt über eine vermehrte Thyroxinausschüttung durch eine Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung fördernd auf die Glucoseverwertung ein, wobei dahingestellt bleibt, ob es auf die Korrelation des Fettsäure- und des Kohle-

hydrathaushaltes noch einen zusätzlichen Einfluß ausübt.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der allgemein blutzuckersenkenden Wirkung des Insulins die Hormone der Hypophyse und der Nebenniere entgegenstehen, indem sie durch ihren Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel an verschiedenen Wirkorten gemeinsam den Blutzuckerspiegel erhöhen. Somit wird die Konstanz des Glucosespiegels stets gewahrt.

II. SPEZIELLE WIRKUNGEN DES INSULINS, BESONDERS AUF DIE MUSKELZELLE

Die wichtigsten Wirkorte des Insulins sind die Leber und das periphere Gewebe, hier speziell die Muskulatur mit dem größten Energiebedarf.

Beachtet man die engen anatomischen Beziehungen zwischen Bauchspeicheldrüse und Leber, so liegt eine primäre Hormonwirkung auf den Leberstoffwechsel nahe. So sehen GALBRAITH und Mitarb., REICHARD (1959) et al. und JACOBS den prädominierenden Effekt des endogen gebildeten Hormons in einer vermehrten Glykogenbildung der Leberzelle mit gleichzeitig verminderter Glucoseabgabe der Leber an das Blut. Während MADISON und UNGER auf Grund ihrer Untersuchungen zu der gleichen Deutung der Insulinwirkung gelangen, sehen DE BODO und Mitarb. (1959) sowie DUNN et al. die Leberwirkung des Insulins gegenüber seinem peripheren Effekt als nicht vorherrschend an.

Die Wirkung des Insulins auf die Muskelzelle (besonders die quergestreifte) ist in zahllosen Experimenten aufgeheilt worden: besonders die LEVINE'sche Schule (Übersicht bei R. LEVINE 1961) konnte nachweisen, daß es durch Insulin zu einem vermehrten Glucoseeinstrom in die Muskelzelle unter Glykogenbildung kommt. Diese Glykogenvermehrung ist so konstant, daß man aus ihr eine biochemische Bestimmungsmethode für Insulinaktivitäten aufbaute, indem man aus der Glucoseaufnahme eines isolierten Rattendiaphragmas auf die Aktivität des ein-

irkenden Insulins schließen konnte (GALBRAITH, VALLANCE-OWEN, WRIGHT, RANDLE (1954), STADIE (1947)).

Die LEVINE'sche Permeationstheorie sieht die wesentliche Funktion des Hormons in einer Aktivierung des Transportsystems, das die Glucose aus ihrem extracellulären Verteilungsraum durch die Membran der Muskelzelle in das Cytoplasma einschleust. Diese Aktivierung des hypothetischen Transportsystems der Muskelzellmembran setzt die Unversehrtheit der Zelle und besonders der Membran voraus, wie es STADIE und Mitarb. (1949, 1954), PETERS und DIXON zeigen konnten. Diese Untersuchungen sind besonders auch im Hinblick auf die Zellveränderungen bei progressiver Muskeldystrophie wichtig.

Die übrigen an der Regulation des Glucosestoffwechsels beteiligten Hormone wie z. B. Adrenalin und das somatotrope Hormon greifen nicht an diesem Transportsystem, sondern an nachgeordneten Stellen des Intermediärstoffwechsels, speziell der Glykolyse an (KIPNIS, PARK, HENDERSON), während sich die Insulinwirkung nach Ansicht LEVINE's auf den Transportmechanismus für Glucose beschränkt. Es sei noch angefügt, daß R. LEVINE ein insulinempfindliches Transportsystem nur an der Muskelzelle, der Herzmuskelzelle, den Fibroblasten und den Fettgewebszellen findet, während Hirnzellen, Darmzellen, die Zellen des tubulären Systems der Nieren und Erythrocyten insulinunempfindlich sind.

Jedoch nicht allein Insulin aktiviert dieses Transportsystem, sondern auch Muskellarbeit (GOLDSTEIN (1959, 1961)), Sauerstoffmangel (RANDLE 1960) und Substanzen, die die oxydativen Vorgänge hemmen (RANDLE 1958). Sowohl Muskellarbeit als auch O_2 -Mangel und besonders die Hemmer der oxydativen Phosphorylierung führen gemeinsam zu einer Verminderung der energiereichen Phosphate der Muskelzelle. Dies legt den Schluß nahe, daß das Insulin auf bisher unbekannte Weise die bestehende Wechselbeziehung Mangel an energiereichem Phosphat (ATP, ADP, Kreatinphosphat) --- Aktivierung des Glucoseeinstroms

beeinflußt, und zwar dahingehend, daß es trotz ausreichenden Angebots energiereicher Verbindungen in der Zelle zu einem vermehrten Glucoseeinstrom kommt. Normalerweise wird der Glucoseeinstrom durch irgendein Produkt der oxydativen Phosphorylierung gesteuert, an dem wahrscheinlich auch das Insulin angreift (RANDLE 1958). STADIE und ZAPP (1948) weisen darauf hin, daß der erhöhte Bedarf an ATP, der durch das insulinbedingte erhöhte Glucoseangebot für die Glykogensynthese (Hexokinasereaktion) erforderlich wird, durch das Insulin selbst gedeckt wird; das Hormon wirkt also nicht nur auf den Transportmechanismus an der Muskelzellmembran (ein im übrigen noch hypothetischer Begriff) ein, sondern auch auf nachgeordnete intermediäre Stoffwechselvorgänge, auch solche der oxydativen Phosphorylierung.

Zu der gleichen Ansicht gelangt KÜHNAU jr., der der reinen Permeationstheorie LEVINEs ebenfalls widerspricht: er weist experimentell nach, daß ein hoher Glucoseeinstrom unter Insulinwirkung zu stärkerer Glykogenbildung führt als ohne Insulin, während umgekehrt oxydative Vorgänge abnehmen. VILLAR-PALASI et al. konnten eine Aktivierung der UDPG-Glykogen-Transglucosylase durch Insulin beobachten. RANDLE (1960) sowie MANCHESTER und YOUNG fanden einen positiven Einfluß des Insulins auf die Aminosäureinkorporierung der Muskelzelle, die unabhängig von der Glucoseaufnahme abläuft. Faßt man diese Befunde zusammen, so dürfte das Insulin an der Muskelzelle den Glucoseeinstrom durch Aktivierung eines Transportsystems der Zellmembran sowie möglicherweise die Aminosäureinkorporierung fördern, gleichzeitig aber auch auf den Intermediärstoffwechsel - besonders auf den glykolytischen - aber auch auf den oxydativen Stoffwechsel einwirken. Die Hormonwirkung an der Leber scheint jedoch - zumindest bei endogenem Insulin - gegenüber der an der Peripherie zu überwiegen.

III. DIE PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG DER SULFONYLHARNSTOFFE

Die Tolbutamide scheinen zunächst einen pankreotropen Effekt auszuüben: SELTZER stellte unter Tolbutamidgabe eine Erhöhung der Basalsekretion der β -Zellen des Pankreas von 40 auf 380 mE Insulin innerhalb von 10 Minuten fest. Während GOETZ und STADIE (1958) auf Grund ihrer Untersuchungen ebenfalls eine Erhöhung des Insulinausstoßes fordern, wird der primär pankreotrope Effekt von MASKE und RENOLD (1957) abgelehnt. Sie nehmen stattdessen eine primär hepatische Wirkung an. In der Tat weisen zahlreiche Untersuchungen (u. a. von RECONT, DULIN, WICK, RENOLD (1956) und PURNELL (1956)) darauf hin, daß der Hauptwirkungsort der Sulfonylharnstoffe an der Leber zu suchen ist, sei es nun direkt oder über eine vermehrte Insulinproduktion. An der Leber lassen sich vermehrte Glykogenbildung, Verminderung des Glucoseausstoßes und vergrößerte Aminosäureinkorporierung nachweisen, Wirkungen also, wie sie auch beim Insulin beobachtet werden. PURNELL (1957) und FRAWLEY vermißten jedoch eine periphere Wirkung der Tolbutamide, wie sie dem Insulin zukommt: es trat weder eine Erhöhung des Muskelglykogens, der Glucoseassimilation noch der Aminosäureinkorporierung ein, Befunde, die zwar von MILLER et al. nicht bestätigt wurden, jedoch durch die Untersuchungen von RECONT, WICK, DULIN und RENOLD (1956) gestützt werden.

Die letztgenannten Untersucher weisen besonders auf die Diskrepanz zwischen postulierter Insulinausschüttung infolge Tolbutamidapplikation und fehlender peripherer Wirkung (eben dieses Insulins) hin: sie deuten die Leber als das der Insulinproduktionsstätte unmittelbar nachgeschaltete Organ als Hauptbindungsort endogenen Insulins, so daß es zu einer Erhöhung der Insulinaktivität an der Körperperipherie gar nicht mehr kommt. Dies wurde von RENOLD (1956) experimentell bestätigt. Diese Anschauung deckt sich im übrigen mit der Ansicht von

GALBRAITH, REICHARD (1959) und JACOBS, die auf Grund ihrer Untersuchungen ebenfalls die Hauptwirkung des endogenen Insulins an der Leber sehen.

Die Tolbutamide scheinen also nur über das Insulin zu wirken, primär die Insulinproduktion und seine Ausschüttung zu steigern und somit sekundär ihre Hauptwirkung an der Leber zu entfalten, während ihnen ein insulinähnlicher Effekt an der Peripherie, speziell an der intakten Muskelzelle, nicht zuzuschreiben ist.

Wie später aufgezeigt werden soll, scheinen die eigenen Untersuchungen diese Ansicht zu stützen.

IV. INTRAVENÖSER GLUCOSETOLERANZTEST

Die Mannigfaltigkeit der Faktoren, die die Glucoseverwertung im Organismus steuern und beeinflussen, bedingt zahlreiche Ursachen für den pathologischen Ausfall einer Belastungsprobe, die immer das Gesamtsystem erfaßt. Es ist deshalb besonders schwierig, aus dem abnormen Verhalten der Gesamtregulation auf die Störung eines Einzel-faktors zu schließen. Aber nicht nur diese Schwierigkeiten schränken die Aussagekraft des Glucosetoleranztestes ein, sondern auch die Tatsache, daß die Glucosetoleranz jedes Menschen großen Schwankungen unterworfen ist. Besonders APPEL hat in großen Untersuchungsreihen nachgewiesen, wie sehr beim Einzelindividuum, auch dem stoffwechselgesunden, die Kohlehydrattoleranz sich ändert und kaum wägbaren Einflüssen unterworfen ist. Durch strenge Standardisierung der Versuchsbedingungen (siehe Seite 7), insbesondere völlige muskuläre Ruhe, wurde versucht, die Zahl dieser Faktoren in den eigenen Untersuchungen einzuschränken.

Die signifikante Einschränkung der Glucosetoleranz bei progressiver Muskeldystrophie, wie sie sich aus den eigenen Untersuchungen ergab,

legt die Deutung nahe, dieses pathologische Verhalten auf eine Veränderung der Muskulatur zu beziehen: entweder auf eine quantitative Veränderung, d.h. Abnahme der Muskelmasse im Verlauf der Erkrankung, oder auf eine qualitative Veränderung, d.h. einen abnormen Biochemismus der einzelnen erkrankten Muskelzelle.

Bevor hierauf eingegangen wird, sollen einige andere Faktoren, die das pathologische Verhalten erklären könnten, ausgeschlossen werden. Von CREUTZFELDT und Mitarb. wurde bei Lebercirrhose stets ein pathologischer Glucosetoleranztest gefunden. Nach den Untersuchungen DANOWSKI's et al. (1956) liegt aber eine Leberstörung bei progressiver Muskeldystrophie nicht vor. Ebenso bestehen keinerlei faßbare endocrine Störungen bei dieser Myopathie, wenn man von einer gelegentlich beobachteten leichten Hyperthyreose absieht (DANOWSKI (1956), BOURNE und GOLARZ). Insofern können Störungen des diencephal-hypophysären Systems und der Nebennieren, bei denen BLOTNER und auch SOMOGYI eine eingeschränkte Kohlehydratverwertung beobachteten, ebenfalls nicht das pathologische Geschehen verursachen. Die bei alten Menschen regelmäßig beobachtete und wohl durch eine Altersinsuffizienz des Inselapparates bedingte verminderte Glucosetoleranz (PFEIFFER 1960) kann ebenfalls außer Betracht bleiben, da das eigene Untersuchungsgut ein Durchschnittsalter von 10 Jahren aufweist. Die später zu deutenden weiteren eigenen Untersuchungen ergeben zudem, daß ein diabetischer oder prädiabetischer Stoffwechselzustand bei der Myopathie nicht vorliegt. COLOMBO und Mitarb. fanden bei Fettsucht eine eingeschränkte Glucosetoleranz, führten diese jedoch auf eine diencephal-hypophysäre Regulationsstörung zurück. Bei keinem der untersuchten Muskeldystrophiker bestand eine ausgesprochene Adipositas, so daß wohl auch dieser Faktor nicht bestimmend gewesen sein mag.

Somit erscheint es berechtigt, eine muskuläre Störung als Ursache in Erwägung zu ziehen. BÜHR hat sich mit der Frage ausführlich beschäf-

tigt, ob muskuläre Atrophie, wie sie etwa im Verlaufe jeden längeren Krankenlagers auftritt, zu einer verminderten Glucosetoleranz führt: ebenso wie BLOTNER findet er nach wochenlanger Bettruhe eine signifikante Einschränkung der Glucoseverwertung. Diese Ergebnisse erfahren jedoch eine wesentliche Einschränkung dadurch, daß von 86 untersuchten Patienten nur 16 Kinder waren; von den 70 Erwachsenen waren nur 10% unter 40 Jahre alt, die Mehrzahl über 60 Jahre, einem Alter also, in dem eine verminderte Glucosetoleranz als physiologisch zu bezeichnen ist (PFEIFFER 1960). Darüberhinaus waren unter den 16 Kindern auch eine nicht angegebene Anzahl von Dystrophikern, so daß dem zitierten Untersuchungsergebnis für die Fragestellung keine große Aussagekraft beigemessen werden kann. BLOTNER selbst führt deshalb seine Untersuchungsergebnisse auf eine kreislaufbedingte verzögerte Pankreastätigkeit zurück und auch BÜHR mißt der Kreislauffunktion eine wesentliche Bedeutung in diesem Geschehen bei. RAKESTRAW und S. A. LEVINE et al. haben jedoch umgekehrt den positiven Einfluß muskulärer Tätigkeit auf die Kohlehydratverwertung beschrieben und der Klinik der Diabetesbehandlung ist die gute Wirkung ausgeglichener Körperbewegung bekannt (HIDALGO).

Folgende Befunde deuten zudem auf eine Störung der Kohlehydratverwertung bei progressiver Muskeldystrophie hin: die Fermente der Glykogenolyse (z. B. Aldolase) sind in der geschädigten Muskelzelle auf ein Viertel der Norm erniedrigt (DREYFUS und SCHAPIRA 1962), dagegen im Serum erhöht, ein Befund, der sich bei der neuralen Muskelatrophie nicht erheben läßt (BOURNE und GOLARZ). Wenn auch der Glykogengehalt der pathologischen Muskelzelle nicht wesentlich erniedrigt ist (PEARSON, MELDOLESI 1949), so kann doch eine Störung des zellulären Kohlehydratstoffwechsels angenommen werden. Die bei der progressiven Muskeldystrophie jahrelang im Vordergrund der Untersuchungen stehenden Störungen des Kreatinstoffwechsels (Übersicht

siehe bei DREYFUS und SCHAPIRA 1962) treten auch bei anderen Störungen des Glykogenstoffwechsels auf (BRAUNHOFER und Mitarb.). Zudem wurde im Perimysium dystropher Muskelzellen eine Phosphorylase vermehrt gefunden, die über den Umweg einer vermehrten Dephosphorylierung energiereichen Phosphats auch einen Einfluß auf den intracellulären Glucoseabbau nehmen könnte (ZICHA et al.).

Zusammenfassend dürfte also die gefundene Einschränkung der Glucosetoleranz bei progressiver Muskeldystrophie sowohl auf qualitative Veränderungen an der Muskelzelle als auch auf quantitative Veränderungen der Muskelmasse zurückzuführen sein. Es sei hier jedoch nochmals auf die geringe Aussagekraft eines pathologischen Glucosetoleranztestes hingewiesen. Die Diskussion der weiteren Untersuchungsergebnisse wird jedoch diese Deutung noch weiter stützen.

V. INTRAVENÖSE INSULINBELASTUNG, INSULIN - DOSISWIRKUNGSKURVEN

Die blutzuckersenkende Wirkung intravenös gegebenen Insulins ist bei progressiver Muskeldystrophie besonders im physiologischen Dosierungsbereich signifikant gegenüber der Norm eingeschränkt. Es muß hier zunächst darauf hingewiesen werden, daß nach den eingehenden Untersuchungen REICHARD's (1960), JACOBS und DANOWSKI's (1956) intravenös zugeführtes Insulin vorwiegend einen Effekt an der Peripherie im Sinne eines vermehrten Glucoseeintröms in die Muskelzellen ausübt, während das endogene Insulin ebenso wie intramuskulär appliziertes, d.h. langsam resorbiertes Insulin vorwiegend einen hepatischen Einfluß hat. Auf die Wirkung endogenen Insulins wurde bereits auf Seite 43 eingegangen.

Eine verminderte Insulinwirkung wurde bisher beschrieben bei Akromegalie und Morbus CUSHING (FRASER und Mitarb.), bei Adipositas (MOSSBERG, COLOMBO), bei Lebercirrhose (CREUTZFELDT)

sowie bei bestimmten Diabetesformen (CREUTZFELDT). Von drei spastischen Kindern, die zum Vergleich ebenfalls mit Insulin belastet wurden, wiesen zwei eine verminderte Insulinwirkung auf: hier scheint die Schwere einer diencephal-hypophysären teratogenen oder perinatalen Schädigung der Kinder einen bestimmenden Einfluß auf die Insulinwirkung zu haben. Desgleichen wurde eine verminderte Insulinwirkung auch bei einem 38-jährigen, wegen einer Diskopathie monatelang bettlägerigen Patienten gefunden, der allerdings gleichzeitig eine erhebliche Adipositas aufwies. Von den zehn jugendlichen und stoffwechselgesunden Vergleichspersonen zeigte keine eine abnorme Insulinreaktion.

DREYFUS und SCHAPIRA (1958) wiesen nach, daß die arteriovenöse Glucosedifferenz bei progressiver Muskeldystrophie gegenüber der Norm vermindert ist, ebenso die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Dies wird als Zeichen einer verminderten peripheren Glucoseutilisation gewertet. DANOWSKI und Mitarb. (1956) fanden nach intravenöser Insulingabe einen verminderten Abfall anorganischen Phosphats bei myopathischen Kindern. Dies weist ebenfalls auf eine Störung der peripheren Kohlehydratverwertung hin. Die oben ausführlich abgehandelte Permeationstheorie R. LEVINE's verlegt die wesentliche Funktion des Insulins an die Muskelzellmembran, an die das Insulin nach Untersuchungen STADIE's et al. (1949) innerhalb 10 Sekunden gebunden wird, sofern die Muskelzelle intakt ist. BRAUNHOFER und ZICHA stellen in Übereinstimmung mit DREYFUS und SCHAPIRA (1962) die Störung der Membran der dystrophen Muskelzelle in den Vordergrund. Die Muskelzellmembranen bestehen aus Kollagen, das bemerkenswerterweise in erheblich gereinigtem Zustand Insulin nicht zu binden vermag (CONO und COLOWICK).

Diese zitierten Einzelbefunde stützen die Ergebnisse der eigenen Insulinbelastungen und lassen folgende Deutung möglich erscheinen: infolge des Gendefektes könnte es bei der progressiven Muskeldystrophie zu einer Fermentstörung und Zellpermeabilitätsstörung kommen, die zu einem Efflux besonders der glykolytischen Fermente, einer verminder-

ten Kohlehydratverwertung und verminderter Permeationswirkung des Insulins führt, die sich in einer verringerten hypoglykämischen Reaktion nach intravenöser Insulingabe ausdrückt. Hierbei bleibt zunächst noch ungeklärt, ob mehr die Insulinwirkung oder mehr die Kohlehydratverwertung eingeschränkt ist.

Auf Seite 24 wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Insulin-Dosiswirkungskurven sowohl der Dystrophiker als auch des gesunden Kollektivs bei logarithmischer Darstellung nicht streng geradlinig verlaufen, sondern einen Knick aufweisen. Während bei den Gesunden dieser Knick bei der Dosierung 0,05 E Insulin/kg KG auftritt, sieht man ihn bei den Dystrophikern erst bei der doppelten Dosierung. Eine Dosis von 0,05 E Insulin/kg KG entspricht etwa der doppelten bis dreifachen normalen stündlichen Basalsekretion der LANGERHANS'schen Zellen (HOUSSAY et al.), dürfte also gerade an der Grenze des physiologischen Bereichs liegen. Bei höheren Insulindosen wird folglich die Insulinwirkung - meßbar an seinem hypoglykämischen Effekt - nicht nur von der Insulindosis, sondern auch von den gegenregulatorisch wirksamen Maßnahmen (Adrenalin- und Glucagonausschüttung etc.) bestimmt sein. Auf Seite 20 wurde bereits auf die merkwürdige Diskrepanz zwischen dem Auftreten hypoglykämischer Symptome und dem objektiven Blutzuckerbefund aufmerksam gemacht; so kommt den anderen blutzuckerwirksamen Hormonen ein wesentlicher Einfluß auf das Ergebnis einer Insulinbelastung zu. In der Tat führt die Verdreifachung der Insulindosis etwa von 0,01 auf 0,3 Einheiten/kg KG lediglich zu einer Steigerung des Blutzuckerabfalls um 1 mg%. An dem beschriebenen Knick der Dosiswirkungskurven ist nun möglicherweise diese Grenze erreicht, an der der Einfluß anderer hormonaler Faktoren so bestimmend wird, daß auf dem Wege einer Blutzuckerbestimmung die Insulinwirkung nicht mehr einwandfrei angegeben werden kann.

Daß bei den Muskeldystrophikern diese Grenze erst bei der doppelten Dosis (0,1 E/kg KG gegenüber 0,05 E/kg KG bei den gesunden Vergleichspersonen) erreicht wird, mag an der verminderten peripheren

Wirkung des Insulins liegen; infolge des verminderten hypoglykämischen Effekts des Hormons erlangen die kontrainsulinären Faktoren erst bei höherem Insulinangebot einen bestimmenden Einfluß. Auf die Tatsache, daß die Dosiswirkungskurven beider Kollektive sich nähern, wird auf Seite 57 eingegangen.

Die beschriebene verringerte Wirkung intravenösen Insulins bei Muskeldystrophie könnte auch auf eine muskuläre Glucoseverwertungsstörung hindeuten, die mit der kombinierten Glucose-Insulinbelastung noch deutlicher sichtbar gemacht werden kann.

VI. INTRAVENÖSE GLUCOSE-INSULIN-BELASTUNG

Die auf Seite 26 ff. beschriebenen Ergebnisse dieser Versuchsreihe weisen zunächst einmal darauf hin, daß ein endogener Insulinmangel nicht für die Glucoseverwertungsstörung verantwortlich gemacht werden kann, da das exogene Insulin für die Verwertung der applizierten Glucosemengen mehr als ausreicht, wie die hypoglykämischen Nachphasen bei dem gesunden Kollektiv es zeigen. Die lange hyperglykämische Phase bei den Muskeldystrophikern könnte dagegen für eine Einschränkung der peripheren Glucoseverwertung sprechen.

Während Insulin normalerweise die Glucoseassimilation verdreifacht (siehe Seite 32), wird diese bei progressiver Muskeldystrophie nicht einmal verdoppelt. Man könnte also auch eine relative Insulinresistenz in Betracht ziehen, ohne jedoch angeben zu können, ob diese nun Folge der Glucoseverwertungsstörung der dystrophen Muskelzelle oder - etwa über eine verminderte Haftung des Insulins an der Muskelzellmembran - Ursache der Kohlehydratassimilationsstörung ist.

In diesem Zusammenhang muß auch auf die Frage eingegangen werden, ob nicht etwa die verminderte Muskelmasse für die beobachtete Störung des Kohlehydratstoffwechsels verantwortlich gemacht werden kann: es wäre immerhin denkbar, daß eine geringere Anzahl Muskel-

zellen den Wirkungsbereich intravenös injizierten Insulins derartig einschränkt, daß die angebotene Glucose selbst bei intakter Glucoseverwertung der einzelnen Muskelzelle in summa nur langsam assimiliert werden kann. Da nun die Zahl der Muskelfasern im Laufe des jahrelangen Prozesses fortschreitend abnimmt, müßten bei Dystrophikern im Anfangsstadium nur geringe oder gar keine Störungen der Glucoseverwertung sichtbar sein, sie müßten sich vielmehr mit abnehmen der Muskelmasse fortschreitend stärker ausprägen.

Der Vergleich der gefundenen Stoffwechselstörungen läßt einheitlich bei allen fünf verschiedenen Untersuchungsreihen eine derartige Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht erkennen (es wurde jeweils bei den Einzelergebnissen darauf hingewiesen). Die beobachteten Veränderungen finden sich vielmehr in allen Stadien der Myopathie, auch in den klinischen Anfangsstadien mit noch annähernd normaler Muskelfunktion. Dies mag darauf hindeuten, daß es sich hier um eine durch die Genetik des Leidens bedingte Stoffwechselstörung handelt.

VII. INTRAVENÖSE TOLBUTAMIDBELASTUNG

Die intravenöse Tolbutamidbelastung hat sich in der Klinik zur Erfassung und Aufklärung diabetischer Stoffwechselzustände eingeführt (Übersicht siehe bei CREUTZFELDT). Auf Grund seiner pankreotropen, d.h. die Insulinausschüttung steigernden Wirkung führt das Tolbutamid beim Gesunden innerhalb 20 Minuten zu einer Blutzuckersenkung von 30 bis 40 % des Nüchternblutzuckers. Dagegen kommt es beim Diabetiker (CREUTZFELDT) innerhalb der ersten halben Stunde nur zu einer minimalen Senkung des Blutzuckers, die jedoch Stunden anhält. Bei der Lebercirrhose beobachtete CREUTZFELDT zwar auch einen verlangsamten Blutzuckerabfall, doch war wie bei Stoffwechselgesunden der Nüchternblutzuckerwert nach 2 Stunden wieder eingestellt.

Die in Abb. 12 gezeigte und auf Seite 34 ff. beschriebene Reaktion der

Myopathen auf die maximale Stimulierung der endogenen Insulinproduktion ist insofern auffällig, als der Blutzuckerabfall zwar verlangsamt ist, die Tiefstwerte des gesunden Kollektivs nicht erreicht werden, nach zwei Stunden aber wie bei Gesunden die hypoglykämische Phase beendet ist. Sie unterscheidet sich damit sowohl von der oben beschriebenen Reaktion eines Diabetikers, als von der bei Lebercirrhose: bei der Lebercirrhose tritt die Hypoglykämie zwar verlangsamt ein, ist aber nicht kleiner als bei Stoffwechselgesunden (CREUTZFELDT). Das läßt zusammen mit der auf Seite 46 abgehandelten Pharmakologie der Sulfonylharnstoffe folgende Deutung zu: infolge der Tolbutamidgabe kommt es sowohl bei Gesunden als auch bei Muskeldystrophikern zu einer gleich hohen Insulinausschüttung, deren hepatische Wirkung in ihrem Ausmaß gleich ist, deren periphere Wirkung, besonders an der Muskelzelle, auf Grund der vorher erläuterten verminderten Insulinwirkung an der dystrophischen Muskulatur jedoch bei den Myopathen signifikant gegenüber der Norm eingeschränkt ist. Die mindere hypoglykämische Reaktion der Dystrophiker nach Tolbutamidgabe könnte also darauf hinweisen, daß auch das in normaler Menge ausgeschüttete endogene Insulin ebenso wie exogenes Insulin eine gegenüber Stoffwechselgesunden verminderte periphere Wirkung hat. Pankreasveränderungen sind zudem bei progressiver Muskeldystrophie nicht regelmäßig nachgewiesen (MELDOLESI 1937). So werden die bei exogener Insulinwirkung erhobenen Befunde durch den Tolbutamidtest hinsichtlich endogener Insulinwirkung sinnvoll ergänzt.

Daß der unterschiedliche blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffe wahrscheinlich nicht auf einem direkten pharmakologischen Einfluß des Tolbutamides auf die erkrankte Muskelzelle beruht, wurde mit der kombinierten Tolbutamid-Glucose-Belastung gezeigt.

VIII. INTRAVENÖSE TOLBUTAMID-GLUCOSE-BELASTUNG

Über diese Funktionsprobe des Kohlehydrathaushaltes lassen sich in der Literatur keine Angaben finden. In Ergänzung der übrigen Untersuchungsergebnisse gestattet sie jedoch einige Aussagen.

Die in Abb. 13 gezeigte und auf Seite 35 ff. beschriebene Reaktion bei der Kollektive läßt sich folgendermaßen deuten: bei Gesunden wird wie bei der kombinierten Glucose-Insulin-Belastung nach anfänglicher Hyperglykämie eine Phase der Hypoglykämie durchlaufen mit Rückkehr zum Ausgangswert innerhalb zwei Stunden. Da nach Tolbutamidgabe die Insulinausschüttung erst nach 10 Minuten eintritt (SELTZER), tritt die hypoglykämische Phase gegenüber exogener Insulinzufuhr etwas verspätet auf. Bei den Myopathen sind ebenso wie bei der Glucose-Insulin-Belastung die hyperglykämische Phase verlängert und die hypoglykämische Phase verkürzt, weil wahrscheinlich auch das endogene Insulin trotz ausreichender Menge peripher keine normale Wirkung entfalten kann. Insofern ergänzt diese Funktionsprobe zunächst die bisher erhobenen Befunde.

Ein zweites kommt noch hinzu: aus der Tabelle 9 (Seite 40) ist ersichtlich, daß die Sulfonylharnstoffe ebenso wie Insulin bei Gesunden die Glucoseassimilation verdreifachen, während sie bei Dystrophikern die Glucoseverwertung genau wie das Insulin knapp verdoppeln (die geringen Abweichungen liegen im Streubereich des Versuchs). Das könnte einmal darauf hinweisen, daß die Insulinproduktion beider Kollektive gleich ist, zum anderen, daß den Sulfonylharnstoffen eine unmittelbare periphere Wirkung weder bei Gesunden noch bei den Muskeldystrophikern zukommt, daß sie vielmehr lediglich über eine vermehrte Insulinausschüttung wirken. Dies dürfte auch die auf Seite 46 ff. erläuterte Ansicht über die Tolbutamidwirkung stützen.

IX. ZUSAMMENFASSUNG DER DISKUSSION

Alle durchgeführten fünf verschiedenen Funktionsproben ergänzen sich sinnvoll zu folgender möglicher Gesamtdeutung: die periphere Glucoseverwertung ist ebenso wie die periphere Insulinwirkung bei progressiver Muskeldystrophie gegenüber der Norm signifikant eingeschränkt. Diese Einschränkung ist unabhängig vom Stadium der Myopathie, d.h. es handelt sich um eine dieser genetisch bedingten Erkrankung eigentümliche pathologische Veränderung, die auf Grund der erörterten biochemischen Befunde auf den krankhaft veränderten Muskelstoffwechsel zurückgeführt werden könnte. Ob die Störung des muskulären Kohlehydratstoffwechsels den übrigen Stoffwechselveränderungen dieser Myopathie über-, bei- oder untergeordnet ist, bleibt offen. Obwohl alle durchgeführten Belastungsproben des Glucosestoffwechsels bei progressiver Muskeldystrophie eindeutig pathologisch ausfielen, muß wegen der Vielzahl der die Kohlehydratregulation beeinflussenden Faktoren davon abgeraten werden, irgendeine der Funktionsproben als diagnostischen Test für diese Myopathie anzuwenden. Hier sind Fermentuntersuchungen etc. diagnostisch verlässlicher.

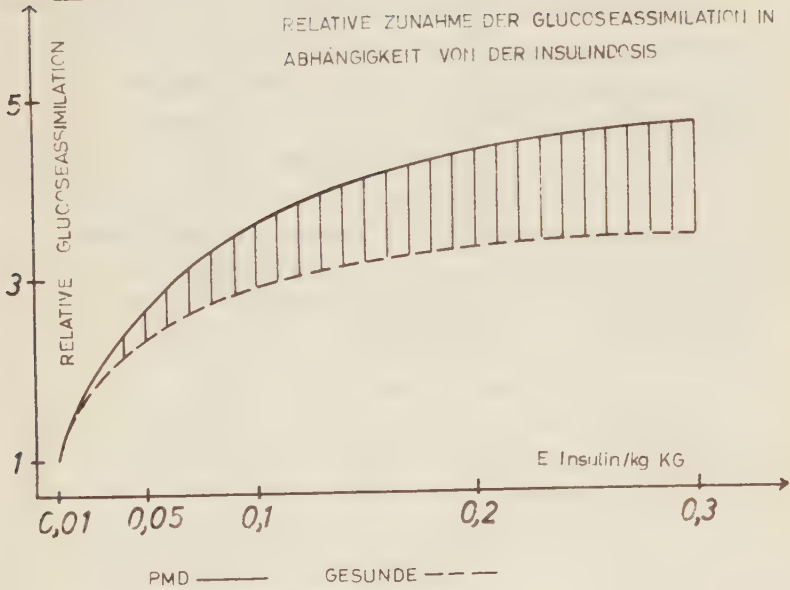
X. THERAPEUTISCHER HINWEIS

In der Diskussion der Insulin-Dosiswirkungskurven war abschließend (Seite 53) darauf hingewiesen worden, daß sich die Dosiswirkungskurven des gesunden und des myopathischen Kollektivs nähern (siehe auch Seite 24): während bei einer Insulindosis von 0,01 E/kg KG die Glucoseassimilation der Muskeldystrophiker um $\frac{1}{3}$ unter der gesunder Vergleichspersonen liegt, differieren die Werte bei einer Dosis von 0,3 E/kg KG nur noch um $\frac{1}{10}$. Abb. 16 veranschaulicht diesen Befund: unter steigender Insulindosis nimmt die Assimilation der Glucose bei progressiver Muskeldystrophie relativ rascher zu als bei Stoffwechsel-

gesunden (in Abb. 16 wurde die Glucoseassimilation bei der Dosis 0,01 E Insulin/kg KG jeweils gleich 1 gesetzt).

Wenn auch bei progressiver Muskeldystrophie mit steigender Insulindosis nur eine annähernd normale Glucoseassimilation erreicht werden kann, so könnte der in Abb. 16 schraffierte Bereich doch als therapeutischer Hinweis gedeutet werden, bei progressiver Muskeldystrophie eine intravenöse Insulintherapie durchzuführen. Es ist immerhin denkbar, daß durch Insulingabe zusätzliche intracelluläre Abbauwege der Glucose (etwa über den HORECKER-DICKENS-Zyklus) eröffnet werden. Die auf Seite 43 ff. angeführten Insulinwirkungen auf den Intermediärstoffwechsel der gesunden Muskelzelle könnten in die gleiche Richtung weisen. Es wäre auch denkbar, daß die bereits beschriebene Störung der Muskelzellmembran bei progressiver Muskeldystrophie die Haftung des Insulins vermindert und daß durch das vermehrte Insulinangebot eine Änderung der Zellpermeabilität erreicht wird, die sekundär den Intermediärstoffwechsel normalisiert. Die LEVINE'sche Permeationstheorie des Insulins sei hier noch einmal angeführt. Diese Fragen sind aber mit klinischen Untersuchungsmethoden nicht weiter aufzuklären. Hier müssen vielmehr in vitro Versuche mit dystrophen Muskelzellen einsetzen. Erste Versuche auf diesem Gebiet (GEIGER et al., HERRMANN) stießen bisher jedoch auf erhebliche methodische Schwierigkeiten.

Abb. 16



ZUSAMMENFASSUNG

- 1) An 10 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie (rezessiv X-chromosomal erblicher Beckengürteltyp DUCHENNE's) wurde der Kohlehydratstoffwechsel untersucht und mit dem 10 Stoffwechselgesunder verglichen.
- 2) Bei progressiver Muskeldystrophie ist die Verwertung parenteral zugeführter Glucose signifikant gegenüber der Norm eingeschränkt.
- 3) Die Wirkung intravenös applizierten Insulins ist bei Muskeldystrophie signifikant gegenüber der bei Stoffwechselgesunden vermindert.
- 4) Insulin-Dosiswirkungskurven bei Gesunden und Muskeldystrophikern werden aufgestellt und mathematisch erfaßt.
- 5) Auch bei kombinierter intravenöser Glucose-Insulin-Belastung findet sich bei der Myopathie eine Glucoseverwertungsstörung.
- 6) Im Tolbutamid-Belastungstest zeigen die Myopathen eine signifikant geringere Blutzuckersenkung als Gesunde.
- 7) Bei kombinierter Glucose-Tolbutamid-Belastung weisen Muskeldystrophiker eine Glucoseverwertungsstörung auf.
- 8) Die Störung der Glucoseverwertung und die verminderte Insulinwirkung sind unabhängig vom Stadium der Erkrankung.
- 9) Die pathologischen Befunde werden als Zeichen einer genbedingten Störung des Intermediärstoffwechsels sowie einer Permeabilitätsstörung der Membranen dystropher Muskelzellen gedeutet.
- 10) Die Untersuchungsergebnisse lassen den Versuch einer Insulintherapie bei progressiver Muskeldystrophie sinnvoll erscheinen. Die mögliche therapeutische Wirkung des Insulins bei PMD wird diskutiert.

A N H A N G

TABELLE A

Pat. Nr.	Zeit t mit Blutzucker = 100 mg%	Blutzucker zur Zeit T=t-23 Min.	Glucoseassimila- tionskoeffizient K_G
I	31,5 Min.	157 mg%	1,96
II	33	181	2,58
III	33	149	1,73
IV	30	185	2,67
V	58	131	1,17 PMD
VI	35,5	158	1,99
VII	60	141	1,49
VIII	39	165	2,17
IX	38	161	2,07
X	34	164	2,15
XI	36	184	2,65
XII	43	172	2,36
XIII	46	169	2,28
XIV	41	166	2,20 Gesunde
XV	28	180	2,55
XVI	33	208	3,18
XVII	45	174	2,41
XVIII	49	160	2,04
XIX	42,5	165	2,17
XX	52	156	1,93
PMD: $\bar{X} \pm 2s = 2,00 \pm 0,90$		Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = 2,38 \pm 0,69$	

Signifikanz: $p < 0,05$

TABELLE B: Insulinbelastung 0,01 E/kg KG

Gesunde		PMD		
Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin	Pat. Nr.	Stadium der PMD	Glucoseassimilation in g/E Insulin
XI	4,01	I	1	3,18
XII	4,50	II	2	3,65
XIII	5,00	III	3	3,50
XIV	4,32	IV	6	3,22
XV	4,72	V	7	2,95
XVI	4,20	VI	8	3,09
XVII	4,60	VII	8	2,29
XVIII	4,32	VIII	8	3,30
XIX	5,10	IX	9	2,61
XX	4,65	X	10	2,48
$\bar{X} \pm 2s = 4,54 \pm 0,68$		$\bar{X} \pm 2s = 3,03 \pm 0,92$		
Signifikanz: $p < 0,001$				

TABELLE C: Insulinbelastung 0,05 E/kg KG

Gesunde		PMD	
Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin	Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin
XI	1,92	I	1,38
XII	2,16	II	1,97
XIII	2,42	III	1,73
XIV	2,00	IV	1,66
XV	2,22	V	1,40
XVI	2,03	VI	1,50
XVII	2,11	VII	1,22
XVIII	2,10	VIII	1,61
XIX	2,48	IX	1,40
XX	2,25	X	1,31
$\bar{X} \pm 2s = 2,17 \pm 0,36$		$\bar{X} \pm 2s = 1,52 \pm 0,46$	
Signifikanz: $p < 0,001$			

TABELLE D: Insulinbelastung 0,1 E/kg KG

Gesunde		PMD	
Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin	Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin
XI	1,13	I	0,98
XII	1,23	II	1,35
XIII	1,34	III	1,13
XIV	1,32	IV	1,26
XV	1,27	V	1,02
XVI	1,28	VI	1,10
XVII	1,24	VII	0,94
XVIII	1,19	VIII	1,19
XIX	1,38	IX	1,08
XX	1,30	X	1,00
$\bar{X} \pm 2s = 1,27 \pm 0,16$		$\bar{X} \pm 2s = 1,11 \pm 0,26$	
Signifikanz: $p < 0,005$			

TABELLE E: Insulinbelastung 0,3 E/kg KG

Gesunde		PMD	
Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin	Pat. Nr.	Glucoseassimilation in g/E Insulin
XI	0,50	I	0,44
XII	0,50	II	0,52
XIII	0,54	III	0,47
XIV	0,51	IV	0,51
XV	0,54	V	0,45
XVI	0,48	VI	0,41
XVII	0,54	VII	0,45
XVIII	0,49	VIII	0,56
XIX	0,56	IX	0,46
XX	0,55	X	0,45
$\bar{X} \pm 2s = 0,52 \pm 0,06$		$\bar{X} \pm 2s = 0,47 \pm 0,08$	
Signifikanz: $p < 0,01$			

TABELLE F:

Gesunde		PMD	
Pat. Nr.	Blutzucker nach 30 Min. in % vom Ausgangswert	Pat. Nr.	Blutzucker nach 30 Min. in % vom Ausgangswert
XI	- 2	I	+ 45
XII	- 43	II	- 33
XIII	- 14	III	+ 13
XIV	- 43	IV	- 22
XV	- 40	V	+ 49
XVI	- 34	VI	+ 12
XVII	- 17	VII	+ 65
XVIII	- 33	VIII	+ 37
XIX	- 10	IX	+ 30
XX	- 22	X	+ 34
$\bar{X} \pm 2s = - 26 \pm 29$		$\bar{X} \pm 2s = + 23 \pm 62$	
Signifikanz: $p < 0,001$			

TABELLE G:

Pat. Nr.	Zeit t in Min. mit Blutzucker = 100 mg%	Blutzucker zur Zeit T = t - 23 Min.	Assimilations- koeffizient K _{GI}	Stadium der PMD
I	35,5	191	2,81	1
II	21,5	400	6,02	2
III	29	256	4,08	3
IV	22	430	6,33	6
V	41	179	2,53	7
VI	27,5	229	3,60	8
VII	43,5	171	2,33	8
VIII	36	194	2,88	8
IX	36,5	187	2,72	9
X	41	171	2,33	10
XI	29	252	4,01	Gesunde
XII	19,5	520	7,16	
XIII	25	342	5,34	
XIV	19,5	524	7,19	
XV	16	1000	10,00	
XVI	19	565	7,52	
XVII	22	400	6,02	
XVIII	20	524	7,19	
XIX	14,5	285	4,55	
XX	15	410	6,13	
PMD: $\bar{X} \pm 2s = 3,56 \pm 2,96$		Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = 6,51 \pm 3,44$		
Signifikanz: $p < 0,001$				

TABELLE H:

Pat. Nr.	Assimilations- koeffizient K_G (Tabelle A)	Assimilations- koeffizient K_{GI} (Tabelle G)	Steigerungskoeffi- zient $I = \frac{K_{GI}}{K_G}$
I	1,96	2,81	1,43
II	2,58	6,02	2,34
III	1,73	4,08	2,36
IV	2,67	6,33	2,37
V	1,17	2,53	2,16
VI	1,99	3,60	1,81 PMD
VII	1,49	2,33	1,56
VIII	2,17	2,88	1,33
IX	2,07	2,72	1,31
X	2,15	2,33	1,08
XI	2,65	4,01	1,51
XII	2,36	7,16	3,03
XIII	2,28	5,34	2,34
XIV	2,20	7,19	3,27
XV	2,55	10,00	3,92
XVI	3,18	7,52	2,36 Gesunde
XVII	2,41	6,02	2,50
XVIII	2,04	7,19	3,52
XIX	2,17	4,55	2,10
XX	1,93	6,13	3,18
PMD: $\bar{X} \pm 2s = 1,77 \pm 1,00$ Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = 2,77 \pm 1,46$			
Signifikanz: $p < 0,005$			

TABELLE I:

Pat. Nr.	Blutzuckerabfall in % vom Ausgangswert	
	nach 20 Minuten	nach 30 Minuten
I	28	37
II	26	29
III	28	32
IV	27	34
V	27	27
VI	25	25
VII	17	27
VIII	25	37
XIII	25	40
XIV	49	43
XV	43	44
XVI	31	36
XVII	56	52
XVIII	63	49
XIX	23	23
XX	35	48
PMD: $\bar{X} \pm 2s = 25 \pm 10$ (20 Minuten) Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = 41 \pm 28$ $\bar{X} \pm 2s = 31 \pm 10$ (30 Minuten) $\bar{X} \pm 2s = 42 \pm 18$		
Signifikanz: $p < 0,01$ (20 Minuten) $p < 0,01$ (30 Minuten)		

TABELLE K:

Gesunde		PMD	
Pat. Nr.	Blutzucker nach 30 Min. in % vom Ausgangswert	Pat. Nr.	Blutzucker nach 30 Min. in % vom Ausgangswert
XIII	- 49	I	+ 15
XIV	- 37	II	- 19
XV	+ 3	III	+ 20
XVI	- 15	IV	+ 6
XVII	- 44	V	+ 73
XVIII	- 45	VI	+ 22
XIX	- 7	VII	+ 70
XX	+ 33	VIII	+ 16
Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = - 20 \pm 58$		PMD: $\bar{X} \pm 2s = + 25 \pm 70$	
Signifikanz: $p < 0,01$			

TABELLE L:

Pat. Nr.	Zeit t in Min. mit 100 mg% Blutzuckerwert	Blutzucker z. Z. T = t -- 23 Min. in mg %	Glucoseassimilations- koeffizient K _{GA}
I	26,5	222	3,46
II	22,5	350	5,44
III	30	189	2,76
IV	25	230	3,62
V	66,5	135	1,30 PMD
VI	26	181	2,58
VII	32,5	201	3,03
VIII	29,5	184	2,64
XIII	20,5	660	8,20
XIV	22	640	8,06
XV	21	266	4,25
XVI	21,5	290	4,62
XVII	18	555	7,44 Gesunde
XVIII	21	880	9,44
XIX	25	352	5,47
XX	34	208	3,18
PMD: $\bar{X} \pm 2s = 3,11 \pm 2,32$		Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = 6,33 \pm 4,50$	
Signifikanz: $p < 0,005$			

TABELLE M:

Pat. Nr.	Glucoseassimilations- koeffizient K_G (Tabelle A)	Glucoseassimila- tionskoeffizient K_{GA} (Tabelle L)	Steigerungsko- effizient A $A = \frac{K_{GA}}{K_G}$
I	1,96	3,46	1,77
II	2,58	5,44	2,11
III	1,73	2,76	1,59
IV	2,67	3,62	1,36
V	1,17	1,30	1,11 PMD
VI	1,99	2,58	1,30
VII	1,49	3,03	2,04
VIII	2,17	2,64	1,22
XIII	2,28	8,20	3,60
XIV	2,20	8,06	3,66
XV	2,55	4,25	1,67
XVI	3,18	4,62	1,45
XVII	2,41	7,44	3,08 Gesunde
XVIII	2,04	9,44	4,63
XIX	2,17	5,47	2,52
XX	1,93	3,18	1,65
PMD: $\bar{X} \pm 2s = 1,56 \pm 0,76$ Gesunde: $\bar{X} \pm 2s = 2,78 \pm 2,32$			
Signifikanz: $p < 0,02$			

Herrn Professor Dr. A. Rütt danke ich besonders für die mir gegebene Möglichkeit, die Arbeit an der Orthopädischen Universitäts-Klinik ausführen zu dürfen, und für die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. R. Blietz habe ich für die großzügige und selbstlose Förderung meiner Arbeit zu danken.

Der Stiftung Volkswagenwerk danke ich für die finanzielle Förderung der Dissertation.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AEBI, U.,
R. RICHTERICH et al.: Progressive Muskeldystrophie.
III. Serumenzyme bei der Muskel-
dystrophie im Kindesalter.
Helv. paediatr. Acta 16, 543 (1961)
- 2 ALLAN, F.N.: zit. BANSE (4)
- 3 APPEL, W.: Zur Kritik von Funktionsprüfungen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 196, 710 (1950)
- 4 BANSE, H.J.: Über die Insulindosierung und Insulin-
wirkung beim Diabetes mellitus.
Zschr. klin. Med. 144, 270 (1944)
- 5 BELL, D.M. und
T. BURNS: Effect on femoral av glucose difference
on insulin injected into an antecubital
vein and into a femoral artery.
J. Clin. Invest. 31, 717 (1952)
- 6 BLIETZ, R.: Über die Behandlung der progressiven
Muskeldystrophie mit Glucose-Insulin-
Infusionen.
Zschr. Orthop. 100, 463 (1965)
- 7 BLOTNER, H.: Effect of prolonged physical inactivity
on tolerance of glucose.
Arch. intern. Med. 75, 39 (1945)
- 8 BOURNE, G.H. und
N. GOLARZ: Muscular dystrophy in man and animals.
S. Karger Verlag, Basel (1963)
- 9 BRAUNHOFER, J. und
L. ZICHA et al.: Pathogenetische und therapeutische
Probleme der Dystrophia musculorum
progressiva ERB.
Med. Welt 11, 509 (1961)
- 10 BÜHR, P.A.: Über den Einfluß länger dauernder kör-
perlicher Inaktivität auf die Blutzucker-
kurve nach oraler Glucosebelastung.
Helv. med. Acta 30, 156 (1963)
- 11 COLOMBO, J.P.,
R. RICHTERICH und
E. ROSSI: Die diagnostische Bedeutung der Insu-
linbelastung.
Ann. Paediatr. 199, 110 (1962)

- 12 CONARD, V.: Mesure de l'assimilisation du glucose.
Acta Méd. belg. éd., Bruxelles (1955)
- 13 CONO, T. und zit. ZICHA et al. (105)
S. P. COLOWICK:
- 14 CREUTZFELDT, W. et al.: Intravenöse Belastungen mit Glucose,
Insulin und Tolbutamid bei Gesunden,
Diabetikern, Lebercirrhotikern und
Insulomträgern.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 2189 (1962)
- 15 DANIELS, L., Muskelfunktionsprüfung. 2. Aufl.
M. WILLIAMS und Fischer-Verlag, Stuttgart 1962
C. WORTHINGHAM:
- 16 DANOWSKI, T.S. et al.: Muscular dystrophy. IV. Endocrine
studies.
Am. J. Diseases. Childr. Vol. 91, 356 (1956)
- 17 DANOWSKI, T.S., Muscular dystrophy. V. Blood sugar and
H.K. GILLESPIE und serum electrolytes.
T.J. EGAN: Am. J. Diseases. Childr. Vol. 91, 429 (1956)
- 18 DE BODO, R.C. und Relationship of the adrenal cortex to
N. ALTSZULER: the diabetogenic action of growth hor-
mone, in: The hypophyseal growth
hormone. Nature and actions, ed. by
R.W. SMITH, O.H. GAEBLER und
C.N.H. LONG. New York 1955
- 19 DE BODO, R.C. und Insulin hypersensitivity and physiolo-
N. ALTSZULER: gical antagonists.
Physiol. Rev. 38, 389 (1958)
- 20 DE BODO, R.C., Effects of endogenous and exogenous
N. ALTSZULER et al.: insulin on glucose utilization and
production.
Ann. New York Acad. Sc. 82, 431 (1959)
- 21 DEGENHARDT, G.D. Über den Wirkungsmechanismus der
et al.: Glucocorticoide.
Z. Physiol. Chem. 323, 278 (1961)
- 22 DI GEORGE, zit. TEUSCHER (97)
- 23 DIXON, M.: Enzymes.
Cambridge University Press. 1958

- 24 DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen.
6. Aufl., Basel 1960

- 25 DREYFUS, J. C., Étude des différences artérioveineuses
G. SCHAPIRA und au cours des myopathies.
J. DEMOS: Clin. Chim. Acta 3, 571 (1958)

- 26 DREYFUS, J. C. und Biochemie der progressiven Muskel-
G. SCHAPIRA: dystrophie.
Klin. Wschr. 40, 373 (1962)

- 27 DREYFUS, J. C. und Biochemistry of hereditary myopathies.
G. SCHAPIRA: Charles C. Thomas Verlag, Springfield
(Illinois, USA) 1962

- 28 DULIN, W. E. und Studies concerning the role of the liver
R. L. JOHNSTON: in the hypoglycemic response of animals
to tolbutamide.
Ann. New York Acad. Sc. 71, 177 (1957)

- 29 DUNCAN, L. J. P.: zit. CREUTZFELDT (14)

- 30 DUNN, A., Further studies on the effect of insulin
R. STEELE et al.: on glucose production,
Fed. Proc., 19, 163 (1960)

- 31 ELLIS, S.: The metabolic effects of epinephrine
and related amines.
Pharmacol. Rev. 8, 485 (1956)

- 32 FRASER, R., Carbohydrate metabolism.
A. FULLER et al.: J. Clin. Endocrin. 1, 297 (1941)

- 33 Frawley, T. S., A concept of a mechanism of sulfo-
S. SEGAL et al.: nylurea-induced hypoglycemia based
on studies of glucose and pentose
disposition in man.
Ann. New York Acad. Sci. 71, 81 (1957)

- 34 GALBRAITH, H. J., Decreased response to intra-arterial
J. GINSBURG et al.: insulin in acromegalie.
Diabetes 9, 447 (1960)

- 35 GEIGER, R. S. und Pattern of regeneration of muscle from
J. S. GARVIN: progressive muscular dystrophy patients
cultivated in vitro as compared to nor-
mal human skeletal muscle.
J. Neuropath. & Exper. Neurol. 16, 532 (1957)

- 36 GOETZ, F.C.,
A.S. GILBERTSEN et al.: Acute effects of orinase on peripheral glucose utilization.
Metabolism 5, 788 (1956)
- 37 GOLDSTEIN, M. S.,
B. MENDEL und
R. LEVINE: Further observations on action of insulin on transfer of hexoses across cell membranes: relation to adrenal cortex.
Am. J. Physiol. 163, 714 (1950)
- 38 GOLDSTEIN, M. S.: Glucose transport theory of insulin action.
Ann. New York Acad. Sci. 82, 378 (1959)
- 39 GOLDSTEIN, M. S.: Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise.
Am. J. Physiol. 200, 67 (1961)
- 40 GROSS, H.: Über die enzymatische Blutzuckerbestimmung.
Med. Welt 44, 2303 (1961)
- 41 HAAS, H.G.: Der zeitliche Einfluß der Kohlehydrataufnahme auf den Blutzuckerabfall beim Tolbutamid-Test.
Schweiz. med. Wschr. 94, 317 (1964)
- 42 HENDERSON, M. J.
et al.: The effect of hypophysectomie on glucose transport phosphorylation and insulin sensivity in the isolated perfused heart.
J. Biol. Chem. 236, 273 (1961)
- 43 HERRMANN, H.: An evaluation of tissue culture of muscle.
Res. Publ. A. Nerv. & Ment. Dis. 38, 697 (1961)
- 44 HIDALGO, E.R.: Über den sogenannten labilen Diabetes.
Fortschr. Med. 83, 491 (1965)
- 45 HOUSSAY, N.: zit. DOCUMENTA GEIGY (24)
- 46 HÜBENER, H. J.: Über den Mechanismus der Glukoneogenese nach oraler Cortisolgabe.
Z. Physiol. Chem. 322, 135 (1960)
- 47 JACOBS, G.
G.A. REICHARD et al.: Action of insulin and tolbutamide on blood glucose entry and removal.
Diabetes 7, 358 (1958)

- 48 KAPLAN, N. M. : zit. HAAS (41)
- 49 KARLSON, P. : Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. 2. Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart 1961
- 50 KIPNIS, D. M. : Regulation of glucose uptake by muscle. Ann. New York Acad. Sci. 82, 354 (1959)
- 51 KÜHNAU, J. jr. : Untersuchungen über die Insulinwirkung am Rattendiaphragma. Biochem. Zschr. 336, 41 (1962)
- 52 LAUDAHN, G. : Zur Biochemie der progressiven Muskeldystrophie. Habilitat. Schr. Berlin (1963)
- 53 LEUTHARDT, F. : Lehrbuch der Physiologischen Chemie. Walter de Gruyter Verlag Berlin 1961
- 54 LEVINE, R. : Über den Wirkungsmechanismus des Insulins. BANTING-Gedächtnisvorlesung 61. Diabetes 10, 421 (1961)
- 55 LEVINE, S. A., B. GORDON und C. L. DERRICK: Some changes in the chemical constituents of the blood following a marathon race with special reference to the development of hypoglycemia. J. Am. Med. Ass. 82, 1778 (1924)
- 56 MADISON, L. L. und R. H. UNGER: The physiologic significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. J. Clin. Invest. 37, 631 (1958)
- 57 MANCHESTER, K. L. und F. G. YOUNG: zit. RANDLE (81)
- 58 MARSH, J. B. und N. HAUGAARD: The effect of serum from insulin-resistant cases on the combination of insulin with the rat diaphragm. J. Clin. Invest. 31, 107 (1952)
- 59 MASKE, H. : Vorläufige Beobachtungen über das Verhalten des histochemisch nachweisbaren Zinks in den LANGERHANS'schen Zellen nach iv-Injektion von D 860. Dtsch. Med. Wschr. 81, 899 (1956)

- 60 MELDOLESI, G.: Pathologie und Therapie der progressiven Muskeldystrophie.
Dtsch. Med. Wschr. 63, 1654 (1937)
- 61 MELDOLESI, G.: Rapporti fra ricambio glicidico, attività insulinica e alterazioni sistemiche della muscolatura striata.
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 25, 914 (1949)
- 62 MIDDLETON, J. E.: Experience with a glucose-oxidase-method for estimating glucose in blood and C. S. F.
Brit. Med. J. 1, 824 (1959)
- 63 MILLER, W. L., J. J. KRAKE et al.: Studies on the utilization of uniformly labeled C¹⁴-glucose rats given tolbutamide.
J. Pharm. Expt. Therap. 119, 513 (1957)
- 64 MONACO, R. N., G. E. ANDERSON und M. KAULBACH: Insulin sensivity in organic hyperinsulinism: diagnosis of insulinoma.
Metabolism 8, 49 (1959)
- 65 MOSER, H. U. WIESMANN et al.: Progressive Muskeldystrophie. VI. Häufigkeit, Klinik und Genetik der DUCHENNE-Form.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1610 (1964)
- 66 MOSSBERG, O. H.: Obesity in children.
Acta paed. scand. Suppl. 2, 35, 1 (1948)
- 67 OBERDISSE, K., K. JAHNKE und F. H. SCHMIDT: Methoden der Blüt- und Harnzuckerbestimmungen unter besonderer Berücksichtigung enzymatischer Verfahren. In: Fortschritte der Diabetesforschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 68 PARK, C. R., H. E. MORGAN, M. J. HENDERSON et al.: Regulation of glucose uptake in heart muscle from normal and alloxan diabetic rats.
Ann. New York Acad. Sci. 82, 387 (1959)
- 69 PASTORELLE, D. J.: The insulin-glucose tolerance test in patients with cancer.
Surg. Forum 13, 375 (1962)

- 70 PEARSON, C.M.: Muscular dystrophy.
Am. J. Med. Vol. 35, 632 (1963)
- 71 PETERS, R.A.: Hormones and the cytoskeleton.
Nature, Lond., 177, 426 (1956)
- 72 PFEIFFER, E.F.: Zur Frage der Glucosedoppelbelastung.
Dtsch. med. Wschr. 85, 2334 (1960)
- 73 PFEIFFER, E.F.: Der Status praediabeticus.
Triangel 7, 8 (1965)
- 74 PURNELL, R.,
Y. ARAI et al.: Some observations on the mode of
action of Orinase.
Metabolism 5, 778 (1956)
- 75 PURNELL, R. und
H. ELLRICK: The response of kidney, liver and peri-
pheral tissues to tolbutamide and insulin.
Ann. New York Acad. Sci. 71, 38 (1957)
- 76 RAKESTROW, N.W.: The effect of muscular exercise upon
certain common blood constituents.
J. Biol. Chem. 47, 565 (1921)
- 77 RANDLE, P.J.: Assay of plasma insulin activity by the
rat diaphragma method.
Brit. Med. J. 1, 1237 (1954)
- 78 RANDLE, P.J.: Plasma-insulin activity in acromegalie.
Lancet 1, 441 (1954)
- 79 RANDLE, P.J. und
G.H. SMITH: Regulation of glucose uptake in muscle.
I. The effect of insulin, anaerobiosis
and cell poisons on the uptake of glu-
cose and release of potassium by
isolated rat diaphragm.
Biochem. J. 70, 490 (1958)
- 80 RANDLE, P.J. und
G.H. SMITH: Regulation of glucose uptake in muscle.
Biochem. J. 70, 501 (1958)
- 81 RANDLE, P.J. und
G.H. SMITH: Insulin action and the PASTEUR effect
in muscle. In: The mechanism of action
of insulin. Ed. F.G. YOUNG, Blackwell,
Oxford 1960

- 82 RANDLE, P. J. : Interactions between metabolism and sugar transport in muscle as a site of insulin action.
Acta Endocrin. Kbh. Suppl. 50, 34, 175 (1960)
- 83 RECANT, L. und G. L. FISHER: Studies on the mechanism of tolbutamide hypoglycemia in animal and human subjects.
Ann. New York Acad. Sci. 71, 62 (1957)
- 84 REICHARD, G. A. et al. : Effects of insulin and tolbutamide on production and utilization of blood sugar.
Metabolism 8, 486 (1959)
- 85 REICHARD, G. A., A. G. JACOBS et al. : Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates.
Diabetes 9, 447 (1960)
- 86 RENOLD, A. E., D. B. MARTIN et al. : Studies on the site of action of the arylsulfonylureas in man.
Ann. New York Acad. Sci. 71, 71 (1957)
- 87 RENOLD, A. E., A. I. WINEGRAD et al. : Studies on the site of action of the arylsulfonylureas in man.
Metabolism 5, 757 (1956)
- 88 SALZER, G. : Klinische und biochemische Befunde bei der progressiven Muskeldystrophie.
Inaug. Dissert. Würzburg 1965
- 89 SALZER, A. und S. GERSTENFELD: zit. SÜDHOF (96)
- 90 SCHMIDT, F. H. : Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)
- 91 SELTZER, H. S. : zit. TEUSCHER (97)
- 92 SOMOGYI, M. : Studies of arteriovenous differences in blood sugar.
J. Biol. Chem. 179, 217 (1949)
- 93 STADIE, W. C. und J. A. ZAPP: The effect of insulin upon the synthesis of glycogen by rat diaphragm in vitro.
J. Biol. Chem. 170, 55 (1947)

- 94 STADIE, W.C.,
N. HAUGAARD et al.: The chemical combination of insulin
with muscle of normal rat.
Am. J. Med. Sci. 218, 265 (1949)
- 95 STADIE, W.C.: Current concepts of the action of insulin.
Physiol. Rev. 34, 52 (1954)
- 96 STADIE, W.C.: Is the metabolism of peripheral tissues
affected by the arylsulfonyleureas?
Diabetes 7, 61 (1958)
- 97 SÜDHOF, H.: Die enzymatische Blutzuckerbestimmung.
Therap. Mon. 5, 203 (1960)
- 98 TEUSCHER, A.: Die Beurteilung von Kohlehydratstoff-
wechselstörungen mit dem intravenösen
Tolbutamid-Test.
Therap. Umschau 20, 145 (1963)
- 99 THOMSEN, R. und
S. VIGNOS: zit. AEBI et al. (1)
- 100 VALLANCE-OWEN, J. und Estimation of plasma-insulin by the
B. HURLOCK: rat diaphragm method.
Lancet 1, 68 (1954)
- 101 VAUGHAN, M.: In vitro studies on the action of
sulfonamide hypoglycemic agents.
Science 123, 885 (1956)
- 102 VILLAR-PALASI, C. und Insulin treatment and increased UDPG-
J. LARNER: glycogen transglucosylase activity in
muscle.
Arch. Biochem. 94, 436 (1961)
- 103 WICK, A.N., The action of a sulfonyleurea hypogly-
B. BRITTON et al.: cemic agent (Orinase) in extrahepatic
tissues.
Metabolism 5, 739 (1956)
- 104 WOISILAIT, W.B. et al.: zit. VAUGHAN (100)
- 105 WRIGHT, P.H.: Plasma-insulin estimation by the rat
diaphragm method.
Lancet 2, 621 (1957)
- 106 ZICHA, L., Pathogenese und Probleme des Stoff-
G. SCHEURER und wechselfs der progressiven Muskeldystrophie.
J. BRAUNHOFER: Med. Welt 46, 2477 (1964)

LEBENS LAUF

Am 12. September 1938 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Friedrich Paulmann und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Eichel in Königsberg/Pr. geboren. Die Volksschule besuchte ich in Bad Pyrmont, anschließend das dortige neusprachliche Gymnasium sowie die Gymnasien in Rinteln und Lippstadt, wo ich im März 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Im Frühjahr 1958 immatrikulierte ich mich in Marburg für das Studium der Medizin. Im April 1959 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1960 die Ärztliche Vorprüfung.

Das klinische Studium der Medizin setzte ich zunächst in Marburg fort, hörte im Sommersemester 1961 in Tübingen und studierte seit dem Wintersemester 1961/62 an der Universität Würzburg, wo ich im Juli 1964 die Ärztliche Prüfung ablegte. Vom September 1964 bis Mai 1965 war ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Lohr am Main tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedrich Paulmann

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9